

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Olaparib (Lynparza™)

AstraZeneca GmbH

Modul 3 A

Anwendung als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen)

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
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.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	30
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	32
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	42
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	45
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	46
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	47
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	55
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	55
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	58
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	60
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	61
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	65
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	66
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	68
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	69
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	70
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	70
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	81
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	82
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	83
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	91
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	92
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	92

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms nach FIGO: vergleichende Darstellung der Fassungen von 2006 und 2014*	18
Tabelle 3-2: Ermittlung der aktuellen Jahresinzidenz zur Zielpopulation	37
Tabelle 3-3: Ermittlung der aktuellen 5-Jahres-Prävalenz in der Zielpopulation	40
Tabelle 3-4: Entwicklung der geschätzten Prävalenzspanne innerhalb der Zielpopulation.....	41
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	42
Tabelle 3-6: Entwicklung der geschätzten Prävalenzspanne innerhalb der Zielpopulation unter Berücksichtigung der Testraten	43
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	45
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-10: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	60
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	63
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	64
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	65
Tabelle 3-16: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen	78
Tabelle 3-17: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	83

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsraten für das Ovarialkarzinom in Deutschland für 2009-2010.....	16
Abbildung 2: Histologische Klassifizierung des Ovarialkarzinoms.	21
Abbildung 3: Therapieschema für das fortgeschrittene Ovarialkarzinom	23
Abbildung 4: Gesamtüberleben bei Ovarialkarzinom.....	27
Abbildung 5: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Relaps 1-5.....	39

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AML	Akute myeloische Leukämie
AUC	<i>Area under the curve</i>
BRCA1, BRCA2	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (<i>Breast Cancer Susceptibility Gene</i>) 1, 2 (Protein)
<i>BRCA1, BRCA2</i>	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (<i>Breast Cancer Susceptibility Gene</i>) 1, 2 (<i>Gen</i>)
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
COMP	<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
DNA	Desoxyribonukleinsäure (<i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
FIGO	Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde (<i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i>)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
<i>gBRCA</i>	Durch die Keimbahn erworbene Mutation von <i>BRCA1</i> und/oder <i>BRCA2</i> (<i>germline BRCA</i>)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HRD	Homologe Rekombinationsdefizienz
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
MDS	Myelodysplastisches Syndrom

NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
OS	Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>)
PARP	Polyadenosin 5' Diphosphoribose Polymerase
PLD	Pegyliertes liposomales Doxorubicin
QS-OVAR	Qualitätssicherung der Therapie des Ovarialkarzinoms
RKI	Robert-Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
TNM	<i>Tumour Node Metastasis</i>
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>)
VerfO	Verfahrensordnung

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. 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.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

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.

Gemäß der Entscheidung der Europäischen Kommission vom 06.12.2007 wurde Olaparib für das Anwendungsgebiet „Behandlung des Ovarialkarzinoms“ als Arzneimittel für seltene Leiden (*Orphan Designation*) ausgewiesen und unter der Nummer EU/3/07/501 in das Gemeinschaftsregister für Arzneimittel für seltene Leiden eingetragen [1]. Die Entscheidung der Europäischen Kommission beruht auf der Empfehlung des *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) der *European Medicines Agency* (EMA) [2]. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurde in einer Sitzung des COMP am 13.11.2014 über die Aufrechterhaltung der *Orphan Designation* entschieden. Mit der Schwere der Erkrankung, der Prävalenz und dem ‚erheblichen Nutzen‘ von Olaparib waren nach wie vor alle Kriterien für ein *Orphan Drug* erfüllt, daher wurde die *Orphan Designation* durch das COMP erneut bestätigt. Da bereits zugelassene Therapieoptionen für die Behandlung des Ovarialkarzinoms in der EU verfügbar sind, kam der Bewertung des COMP über den ‚erheblichen Nutzen‘ (*significant benefit*) der Olaparib-Therapie eine zentrale Rolle zu: Aus Sicht des COMP ist Olaparib aufgrund der Ergebnisse der pivotalen Studie für die zugelassene Patientenpopulation (11,2 Monate progressionsfreies Überleben unter Olaparib-Therapie verglichen mit 4,3 Monate unter Placebo) für Patientinnen mit Ovarialkarzinom von erheblichem Nutzen [3]. Nach Empfehlungen der entsprechenden Fachausschüsse der EMA (*Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) und COMP) wurde die Zulassung für Lynparza™ als Arzneimittel für seltene Leiden am 16.12.2014 von der Europäischen Kommission erteilt [4].

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a 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 [5].

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. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2014-B-082) mit dem G-BA fand am 29.10.2014 statt. Im Rahmen dieser Beratung erfolgte folgende Ausführung zur Frage einer möglichen zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) zur Nutzenbewertung bei Überschreiten der Umsatzschwelle von 50 Mio. Euro: „[...] dass eine aktuelle Recherche zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, in der vorliegenden Indikation nach wie vor „Beobachtung“ als zweckmäßige Vergleichstherapie stützt.“ [6]. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) definiert „Beobachtung“ als ein Vorgehen, bei dem keine konkreten medizinischen Maßnahmen (wie z. B. Kontrolle von Biomarkern) regelhaft durchzuführen sind. Eine Behandlung oder andere Intervention erfolgt ausschließlich patientenindividuell, symptomorientiert und nach Ermessen des behandelnden Arztes [7].

Das vorliegende Dossier enthält eine vollständige Auswertung der Ergebnisse der Zulassungsstudie, wie sie nach der VerfO des G-BA für ein *Orphan Drug* eigentlich nicht in dem Maße gefordert ist [5]. Für eine spezifische Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens anhand dieses Dokuments gemäß § 5 Absatz 7 für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, soll der folgende Abschnitt den medizinisch wissenschaftlichen Erkenntnisstand zur Therapie des fortgeschrittenen rezidivierten Ovarialkarzinoms zusammenfassen und damit die Übertragbarkeit und Relevanz der Studienergebnisse aufzeigen.

Gemäß der geltenden S3-Leitlinie zum Ovarialkarzinom (Version 1.1, Juni 2013/aktualisiert Januar 2014) umfasst der empfohlene Therapiestandard bei Patientinnen mit einem primär fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtshilfe (*Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*, FIGO) Stadium IIB-IV) eine zytoreduktive Operation mit dem Ziel der vollständigen Entfernung des Tumors (R0-Resektion) und anschließender systemischer medikamentöser Therapie [8]. Die empfohlene systemische Erstlinientherapie ist Carboplatin (*area under the curve*, AUC 5) und Paclitaxel (175 mg/m² über drei Stunden intravenös) für sechs jeweils dreiwöchige Behandlungszyklen (Empfehlungsgrad A, Level of Evidence 1++). Die Gabe von Bevacizumab parallel zur Chemotherapie und als nachfolgende Erhaltungstherapie bis zum Progress oder für maximal 15 Monate kann laut Leitlinie erwogen werden (Empfehlungsgrad 0) [8].

Trotz guter Ansprechraten in der Primärtherapie erleiden viele Patientinnen einen Rückfall. Je nach Ansprechen und der rezidivfreien Zeit nach der vorherigen Platin-haltigen Therapie,

werden Rezidive in zwei Gruppen unterteilt: Platin-resistente und Platin-sensitive Ovarialkarzinome.

- Platin-resistente Rezidive treten innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss einer Platin-haltigen Chemotherapie auf (Primärtherapie oder spätere Therapielinie). Hierzu zählen auch die sogenannten „Platin-refraktären“ Tumoren, die unter der Platin-haltigen Chemotherapie (Primärtherapie oder spätere Therapielinie) voranschreiten.
- Platin-sensitive Rezidive haben auf eine Platin-haltige Chemotherapie angesprochen (partielle oder komplette Remission sowie Krankheitsstabilisierung/*stable disease*) und treten frühestens nach 6 Monaten oder später nach Abschluss der Platin-haltigen Chemotherapie auf (Primärtherapie oder spätere Therapielinie).

Die Behandlung eines Platin-sensitiven Rezidivs soll, soweit eine Indikation zur Chemotherapie besteht, erneut mit einer Platin-haltigen Kombinationstherapie erfolgen, die folgende Regime beinhalten kann:

- Carboplatin/Paclitaxel
- Carboplatin/pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD)
- Carboplatin/Gemcitabin
- Carboplatin/Gemcitabin/Bevacizumab (beim ersten Rezidiv und ohne vorherige Anti-Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (*Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF)-Therapie)

Diese vier Therapieregime bilden den aktuellen Therapiestandard in der Behandlung von Patientinnen mit einem Platin-sensitiven rezidivierten Ovarialkarzinom und werden auch durch das deutsche Leitlinienprogramm Onkologie, von der *European Society for Medical Oncology* und dem *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* in gleicher Weise gestützt [8-10].

Alle diese systemischen zytotoxischen Therapieoptionen sind für eine zeitlich begrenzte zyklische Anwendung zugelassen, besitzen im Gegensatz zur Indikation für Olaparib jedoch keine Zulassung für eine alleinige Erhaltungstherapie [11-14]. Einzig Bevacizumab kann beim ersten Rezidiv initial in Kombination mit einer Chemotherapie über 4-6 Zyklen gegeben und nachfolgend als Erhaltungsmoentherapie bis zum erneuten Rückfall fortgeführt werden. Es kann allerdings nicht allein in der Erhaltungstherapie initiiert werden [8-10, 15].

Aus den dargestellten Erläuterungen geht hervor, dass zurzeit keine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zugelassene Arzneimittelanwendung nach Kapitel 5 § 6 Absatz 3 Verfo als Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet von Olaparib, einer Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit einem rezidivierten, Platin-sensitiven, *BRCA*-mutierten, *high-grade* serösen epithelialen Ovarialkarzinom in Betracht kommt.

Die Therapie eines Ovarialkarzinoms nach Primärdiagnose beginnt in der Regel mit einer Operation. Es gibt ebenso Hinweise, dass die Durchführung von Rezidivoperationen einen

möglichen klinischen Nutzen hat; sie wird jedoch nicht für alle Patientinnen empfohlen (Evidenz 2+, [8]). Eine entsprechende Operation ist zumeist der Platin-haltigen Chemotherapie und somit auch der Indikation von Olaparib vorgelagert und ist niemals im Therapiealgorithmus an gleicher Stelle einer Erhaltungstherapie verortet [8, 16].

Derzeit bestehen damit keine nichtmedikamentösen Behandlungsoptionen in der vorliegenden Indikation.

Zurzeit sind für die vorliegende Indikation keine zugelassenen medikamentösen oder nichtmedikamentösen Behandlungsoptionen verfügbar. Dementsprechend liegen keine Nutzenbewertungen durch den G-BA vor. Eine Kurzbewertung der zur Behandlung des Ovarialkarzinoms verfügbaren Therapieoptionen durch den G-BA aus dem Jahre 2005, im Rahmen der Bewertung der Hyperthermie gemäß § 135 Abs. 1 SGB V, konstatiert, dass keine der zum damaligen Zeitpunkt verfügbaren Therapieoptionen für Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom einen relevanten Nutzen in der Erhaltungs-/Konsolidierungstherapie hat [17].

Auf Basis der deutschen wie auch der europäischen Leitlinien kann derzeit keine therapeutische Option für Patientinnen mit rezidiertem Ovarialkarzinom, für die nach erfolgter chemotherapeutischer Behandlung eine Erhaltungstherapie angezeigt wäre, empfohlen werden [8-10]. Demnach besteht der derzeitige allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis in einer patientenindividuell unterstützenden und symptomorientierten Behandlung im durch die vorliegende Indikation definierten Krankheitsstadium. Eine Vergleichstherapie kann daher entsprechend der leitlinienkonformen Behandlungsvorgaben als „Beobachtung“ definiert werden.

Im Rahmen der Studie D0810C00019 (im Folgenden als Studie 19 bezeichnet) erhielten Patientinnen in beiden Therapiearmen verblindete Studienmedikation; jegliche weitere medizinische Intervention wurde symptomorientiert, individuell und nach Ermessen des Arztes festgelegt. Dieses Vorgehen entspricht der zuvor beschriebenen Definition von „Beobachtung“.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Als Grundlage für diesen Abschnitt dienen öffentliche Dokumente der EU-Kommission und der EMA zum Orphan-Drug-Status von Olaparib, die Anträge sowie die Protokolle zum Beratungsgespräch mit dem G-BA, die indikationsrelevanten Leitlinien, die Fachinformationen der indikationsrelevanten Medikationen, sowie eine Kurzbewertung der zur Behandlung des Ovarialkarzinoms verfügbaren Therapieoptionen durch den G-BA [17].

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] Kommission der Europäischen Gemeinschaften. Entscheidung der Kommission vom 6-XII-2007 über die Ausweisung des Arzneimittels "Olaparib" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2007 [Zugriffsdatum: 16.01.2015]. Verfügbar unter: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2007/2007120635629/dec_35629_de.pdf.
- [2] Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Public summary of opinion on orphan designation - Olaparib for the treatment of ovarian cancer. 2014 [Zugriffsdatum: 08.01.2015]; (EMA/COMP/510787/2007 Rev.2). Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006206.pdf.
- [3] Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation - Lynparza (olaparib) for the treatment of ovarian cancer. 2015 [Zugriffsdatum: 20.01.2015]; (EMA/COMP/685740/2014). Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_review/2015/01/WC500180513.pdf.
- [4] Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 16.12.2014 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Lynparza - Olaparib" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2014 [Zugriffsdatum: 16.01.2015]. Verfügbar unter: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h959.htm>.
- [5] G-BA. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Stand: 16. April 2015). 2015 [Zugriffsdatum: 28.05.2015]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
- [6] G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2014-B-082, Olaparib zur Behandlung des Ovarialkarzinoms. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss; 2014.
- [7] G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-033, Olaparib zur Erhaltungstherapie des

- fortgeschrittenen / rezidierten Ovarialkarzinoms. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss; 2012.
- [8] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 1.1 AWMF-Registernummer: 032/035OL. 2013 [Zugriffsdatum: 08.01.2015]. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-035OL1_Maligne_Ovarialtumoren_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-06_1.pdf.
- [9] 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. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24 Suppl 6:vi24-32. Epub 2013/10/23.
- [10] Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of epithelial ovarian cancer. A national clinical guideline. 2013 [Zugriffsdatum: 08.01.2015]; (135). Verfügbar unter: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign135.pdf>.
- [11] Hospira. Carboplatin Hospira 10 mg/ml. Fachinformation. Stand: März 2014. 2014.
- [12] Haemato Pharm AG. Paclitaxel HAEMATO 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Fachinformation. Stand: März 2013. 2013.
- [13] Hospira Deutschland GmbH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Gemcitabin Hospira 38 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2014. 2014.
- [14] Janssen-Cilag International NV. Caelyx® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Fachinformation. Stand: September 2013. 2013.
- [15] Roche Registration Limited. Avastin®. Fachinformation. Stand: März 2015. 2015.
- [16] Pfisterer J, Harter P, Hilpert F, Lamparter C, Kerkmann M, Du Bois A. Daten zur Therapie des Ovarialkarzinoms auf Basis der AGO Qualitätssicherung „QS-OVAR“. Presented in parts at German Cancer Conference 2014. 2014.
- [17] Unterausschuss Ärztliche Behandlung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Zusammenfassender Bericht des Unterausschusses “Ärztliche Behandlung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Bewertung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V der Hyperthermie (u. a. Ganzkörper-Hyperthermie, Regionale Tiefenhyperthermie, Oberflächen-Hyperthermie, Hyperthermie in Kombination mit Radiatio und/oder Chemotherapie). 2005 [Zugriffsdatum: 15.10.2014]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-236/2005-06-15-BUB-Hyperthermie.pdf>.

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.

Der Eierstockkrebs (Ovarialkarzinom) gehört zu den aggressivsten Tumoren und ist die zweithäufigste bösartige Erkrankung der weiblichen Geschlechtsorgane. Obwohl Eierstockkrebs zu den weniger häufigen malignen Neubildungen gehört, stellt es mit einem Fünf-Jahres-Überleben von ~42% und einem Anteil von 5,6% (ca. 5.600 Patientinnen) der jährlichen, durch Krebs verursachten Sterbefälle bei Frauen ein ernstzunehmendes Gesundheitsproblem dar. In Deutschland war Eierstockkrebs mit 7.790 Neuerkrankungsfällen im Jahr 2010 die sechsthäufigste bösartige Erkrankung der Frau. Die Erkrankung tritt vornehmlich im fortgeschrittenem Alter auf – das mittlere Erkrankungsalter liegt in Deutschland bei 69 Jahren (vgl. Abbildung 1) [1]. Das hohe Durchschnittsalter der Patientinnen bedingt eine hohe Rate an Komorbiditäten, die sowohl die Therapie als auch in besonderem Maße die Prognose beeinflussen [2]. Bei etwa 5–10% der Fälle tritt die Erkrankung jedoch vor dem 45. Lebensjahr auf.

Altersspezifische Erkrankungsrate, ICD-10 C56, Deutschland 2009 – 2010

je 100.000

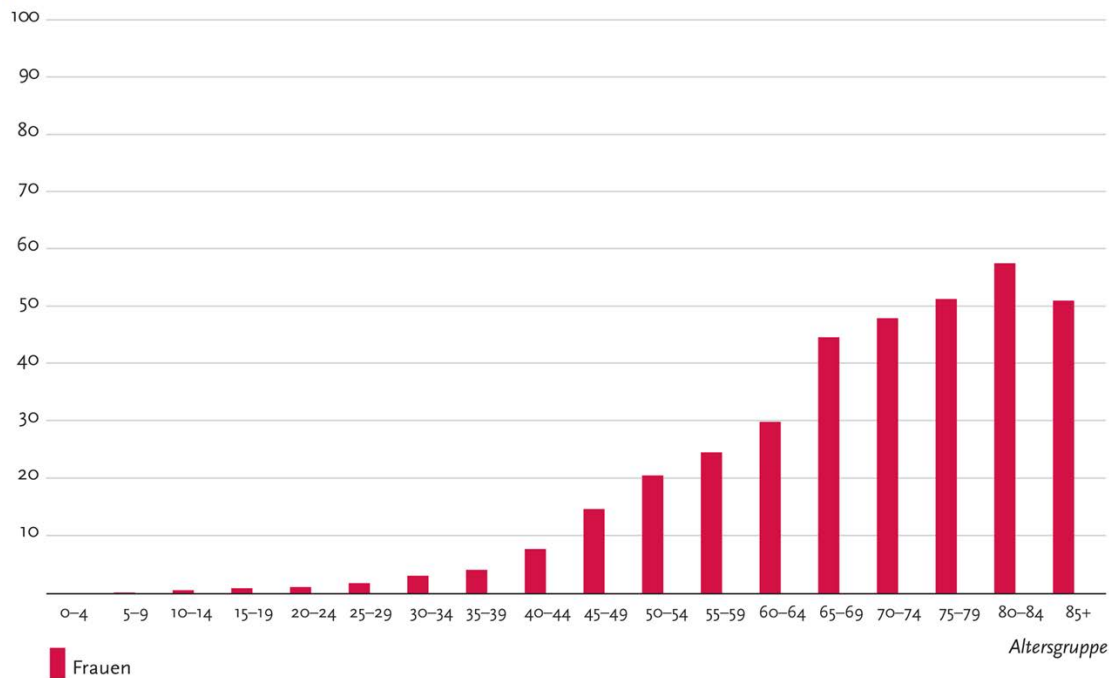


Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsrate für das Ovarialkarzinom in Deutschland für 2009-2010.

Quelle: [1].

Eierstockkrebs verursacht zunächst keine oder nur sehr unspezifische Symptome bzw. Beschwerden, die oft nicht in Zusammenhang mit einer Krebserkrankung gesehen werden. Aufgrund dessen besteht für Betroffene die große Gefahr, dass der Tumor spät entdeckt wird. Im fortgeschrittenen Stadium nehmen Beschwerden und Symptome wie z. B. Zunahme des Leibesumfanges durch Aszites/Tumor, Schmerzen und Druckgefühle im Abdominalbereich, Dyspnoe, Fatigue, Völlegefühl/Übelkeit und Sodbrennen sowie Gewichtszunahme oder Gewichtsverlust zu, die zur Verdachtsdiagnose führen. Im Rahmen einer zumeist daraufhin veranlassten Operation wird diese Diagnose dann bestätigt [3-5]. Da bisher keine effektiven Früherkennungsmöglichkeiten vorhanden sind, wird die Erkrankung bei zirka 75% aller Patientinnen erst in einem bereits fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, wenn ein kurativer Therapieansatz oft nicht mehr möglich ist [4, 6, 7].

Die empfohlene Erstlinientherapie des primär fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms umfasst eine zytoreduktive Operation gefolgt von einer Platin-basierten Chemotherapie (Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel). Obwohl die Platin-basierte Chemotherapie in der Primärtherapie eine hohe Ansprechrate aufweist, entwickeln die meisten Patientinnen mit der Zeit Rezidive, die weitere chemotherapeutische Behandlungen notwendig machen.

Auch die bei einem Ovarialkarzinomrezidiv weiterverfolgend indizierten Chemotherapien sind aggressiv und mit schwerwiegenden Toxizitäten verbunden [8-12]. Durch nachfolgendes

Auftreten von Rezidiven mit tumorbiologisch schlechterem Ansprechen auf systemische Therapieformen ist schließlich der Tumor nicht mehr behandelbar und führt zum Tod.

Vor diesem Hintergrund besteht ein hoher medizinischer Bedarf an effektiven und gut verträglichen Behandlungsmöglichkeiten, die ein erfolgtes Ansprechen des Tumors erhalten und dadurch einen Rückfall und in der Folge die Notwendigkeit belastender Chemotherapien hinauszögern oder gar verhindern können.

Ätiologie und Tumorformen

Ursachen und Risikofaktoren

Die Entstehung eines Ovarialkarzinoms wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Zum Beispiel steigern Asbest- und Talkumpuderexposition, eine Endometriose-Vorerkrankung, sowie Ovarialzysten das Risiko für ein Ovarialkarzinom [13-21]. Faktoren, die die Ovulation verlängern, führen ebenso zur Risikoerhöhung, wohingegen Schwangerschaft, Stillen, die Einnahme oraler Kontrazeptiva sowie eine Hysterektomie das Risiko für Eierstockkrebs verringern [6, 22-26].

Auch erbliche Faktoren spielen 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 für ein Ovarialkarzinom hin [7, 27, 28].

Mittels molekulargenetischer Untersuchungen wurden in den letzten Jahren zahlreiche Risikogene für den erblichen Brust- und Eierstockkrebs identifiziert. Unter diesen wurden *BRCA1*, *BRCA2*, *RAD51C* und *RAD51D* als Hochrisikogene klassifiziert, bei denen eine Mutation mit einem hohen Erkrankungsrisiko korreliert. *BRCA1* und *BRCA2* gelten dabei als sogenannte hoch penetrante Gene, deren Mutation mit einer 5- bis zu 20-fachen Risikoerhöhung einhergeht [29].

Grading und Staging

Mit dem Grading erfolgt die Einteilung von Tumoren anhand zellulärer Charakteristika (z. B. Differenzierungsgrad, mitotische Aktivität). Der Differenzierungsgrad der Tumorzellen wird beim Ovarialkarzinom in drei Gruppen eingeteilt: Grading I (gut differenziert, *low-grade*), Grading II (mäßig differenziert, *high-grade*) und Grading III (schlecht bis undifferenziert, *high-grade*). Das Grading erlaubt Rückschlüsse auf die Malignität des Tumors und ist somit ein wichtiger prognostischer Faktor [7]. Staging hingegen beschreibt die Ausbreitung des malignen Gewebes innerhalb des Körpers. Tumorstadien werden unter anderem nach der *Tumour Node Metastasis*-Klassifikation (TNM) [30] und der inhaltlich sehr ähnlichen FIGO-Stadieneinteilung (Staging) definiert [31].

Im vorliegenden Dossier wird die FIGO-Stadieneinteilung [31] verwendet (siehe Tabelle 3-1), und zwar, sofern nicht anders angegeben, die bis zum 01.01.2014 verwendete Fassung von 2006. Dies begründet sich durch den Zeitpunkt der Erstellung der referenzierten Dokumente. Von den in die pivotale klinische Studie zu Olaparib (Studie 19) eingeschlossenen

Patientinnen waren etwa 90% in Stadium III oder IV (vgl. Modul 4 A des vorliegenden Dossiers).

Tabelle 3-1: Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms nach FIGO: vergleichende Darstellung der Fassungen von 2006 und 2014*

Stadium I: Tumor auf Ovar/Ovarien beschränkt			
Bis zum 01.01.2014		Ab dem 01.01.2014	
IA	Beschränkt auf ein Ovar, kein Aszites/Lavage mit malignen Zellen, kein Tumor auf Oberfläche, Kapsel intakt	IA	Beschränkt auf ein Ovar, keine Lavage mit malignen Zellen Kein Tumor auf Oberfläche, Kapsel intakt
IB	Wie IA, aber beide Ovarien betroffen	IB	Wie IA, aber beide Ovarien betroffen
IC	IA oder IB mit ≥ 1 der folgenden: Kapselriss, Tumor auf Ovarienoberfläche, Aszites/Lavage mit malignen Zellen	IC	Tumor auf ein oder beide Ovarien beschränkt
		IC1	Kapsel bei OP gerissen
		IC2	Kapselriss vor OP oder Tumor auf Ovarienoberfläche
		IC3	Aszites/Lavage mit malignen Zellen
Stadium II: Ovarialkarzinom mit Ausbreitung ins Becken			
Bis zum 01.01.2014		Ab dem 01.01.2014	
IIA	Uterus und/oder Tuben befallen	IIA	Uterus und/oder Tuben befallen
IIB	Weitere intraperitoneale Beckenorgane befallen	IIB	Weitere intraperitoneale Beckenorgane befallen
IIC	IIA oder IIB und maligne Zellen in Aszites/Lavage	-	-

Stadium III: Tumor mit Ausbreitung ins obere Abdomen oder retroperitoneale Lymphknoten (LK)			
Bis zum 01.01.2014		Ab dem 01.01.2014	
IIIA	Mikroskopische, extrapelvine Metastasen	IIIA	Positive retroperitoneale LK und/oder mikroskopische extrapelvine Metastasen
		IIIA1	Ausschließlich positive retroperitoneale LK
			IIIA1(i)
		IIIA2(ii)	Metastasen >10 mm
IIIA2	Mikroskopische, extrapelvine, peritoneale Beteiligung und positive retroperitoneale LK		
IIIB	Makroskopische, extrapelvine, peritoneale Metastasen ≤2 cm	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	IIIC	Extrapelvine, peritoneale Metastasen ≥2 cm und/oder Lymphknotenbefall, inkl. Ausbreitung auf Leber-/Milzkapsel
Stadium IV: Befall entfernter Organe, inkl. Pleuraraum oder Leber-/Milzgewebe			
Bis zum 01.01.2014		Ab dem 01.01.2014	
IV	Fernmetastasen (außer Peritoneum), inkl. Leberparenchymmetastasen	IVA	Pleuraeffusion mit positiver Zytologie
		IVB	Leber- und/oder Milzparenchym-Metastasen, extraabdominale Metastasen (auch inguinale oder extraabdominale LK)
Modifiziert nach: FIGO Ovarian Cancer Staging (https://www.sgo.org/wp-content/uploads/2012/09/FIGO-Ovarian-Cancer-Staging_1.10.14.pdf) * Die im vorliegenden Dossier angegebenen Stadieneinteilungen beziehen sich, wenn nicht anders angegeben, auf die bis zum 01.01.2014 verwendete Fassung von 2006. LK: Lymphknoten.			

Histologie

Beim Ovarialkarzinom werden drei histologische Typen anhand der anatomischen Lokalisation unterschieden: Tumore der Epitheloberflächen, Keimzelltumoren und Karzinome von Stromazellen (Abbildung 2), [4]. Insgesamt sind etwa 90% aller Ovarialtumore epithelialen Ursprungs. In Abhängigkeit davon, von welchen Epithelialzellen der Tumor ausgeht, wird zwischen serösen, muzinösen, klarzelligen, endometroiden, transitions und squamösen epithelialen Ovarialkarzinomen unterschieden. [4, 32, 33]. Unter den epithelialen Ovarialkarzinomen stellen die serösen Karzinome mit etwa 75% die häufigste Unterform dar [4].

Bei serösen Tumoren wird entsprechend des Gradings zwischen *high-grade* und *low-grade* Karzinomen unterschieden [34]. *Low-grade* Karzinome weisen ausdifferenzierte Zellen mit einer geringen proliferativen Aktivität auf (Grade I), wohingegen *high-grade* Karzinome aus undifferenzierten, hochgradig pathologisch veränderten Zellen mit ausgeprägter proliferativer Aktivität bestehen (Grade II, III) [33, 34]. *High-grade* seröse Karzinome sind mit ca. 90% der häufigste histologische Typ bei serösen Tumoren und haben eine ungünstigere Prognose als *low-grade* seröse Karzinome [33, 34].

High-grade seröse Eileiter- und peritoneale Neoplasien werden aufgrund ihres gleichen epithelialen Ursprungs, vergleichbarer Molekularpathologie und klinischen Charakteristiken mit dem epithelialen Ovarialkarzinom als eine Tumorentität verstanden [6, 35]. Dies geht auch aus der aktualisierten FIGO-Klassifikation und den aktuell geltenden Leitlinien hervor, in denen *high-grade* seröse Karzinome dieser drei anatomischen Regionen als eine Erkrankung dargestellt werden [7, 31, 33, 36].

Keimzelltumoren sind ein seltenerer Subtyp des Ovarialkarzinoms und treten häufiger bei prämenopausalen Frauen auf. „Borderline“-Tumore werden ebenfalls zu den epithelialen Formen gruppiert. Diese werden zwar zu den malignen Formen gezählt, haben aber eine deutlich günstigere Prognose. „Borderline“-Tumore bilden einen Anteil von etwa 12,5% der epithelialen Ovarialtumore [32].

Ein geringer Anteil ist sekundären Ursprungs und auf Brust, endometriale und gastrointestinale Tumore zurückzuführen [37-39].

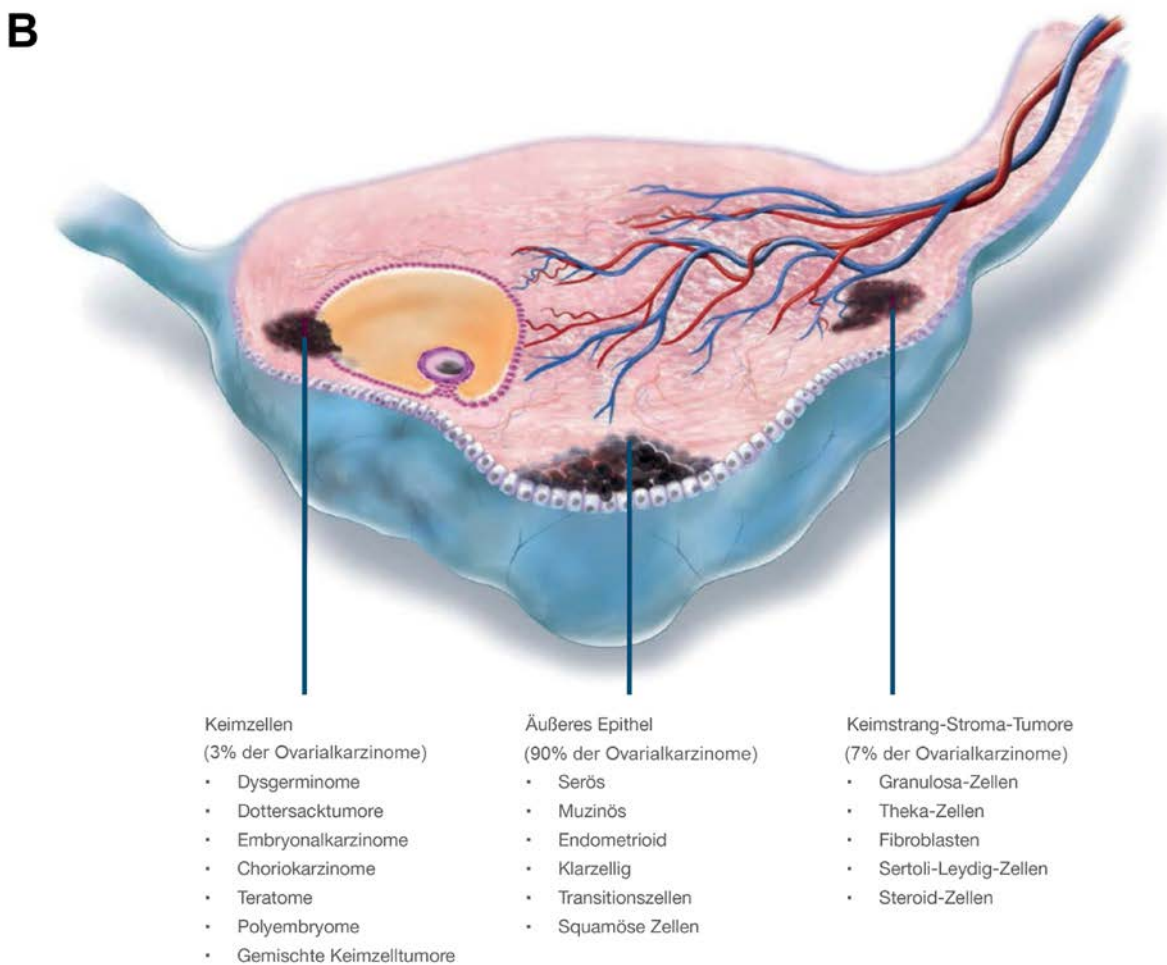
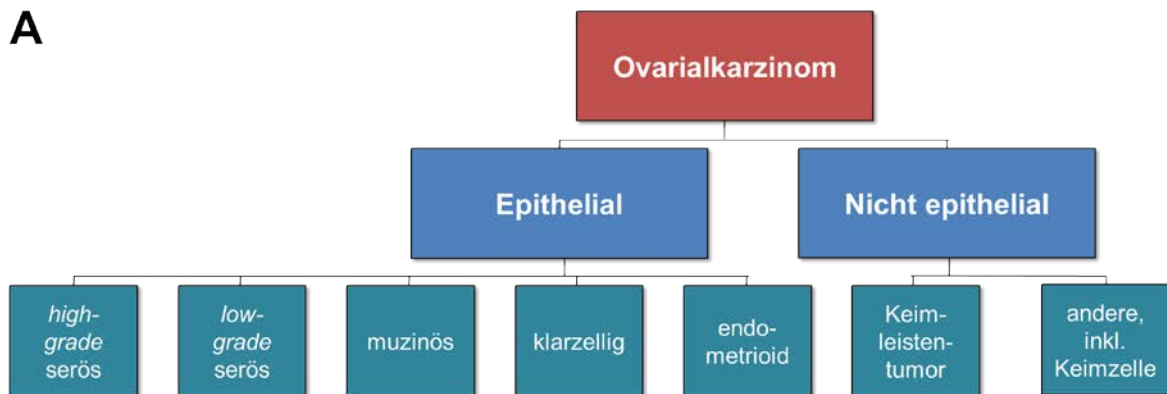


Abbildung 2: Histologische Klassifizierung des Ovarialkarzinoms.

Schematische Übersicht (A) und histologische Darstellung (B) verschiedener Unterformen des Ovarialkarzinoms.

Krankheitsverlauf und Therapie

Symptomatik und Krankheitslast

Eierstockkrebs im Frühstadium (Stadien I bis IIA) verursacht in der Regel keine Symptome oder nur sehr unspezifische Bauchbeschwerden wie z. B. Blähungen, die häufig weder von Patientinnen noch von Ärzten in Zusammenhang mit einer Krebserkrankung gesehen werden. Infolgedessen erfolgt eine Früherkennung des Ovarialkarzinoms nur in lediglich ~25% der Fälle [4, 6, 33]. Erst mit zunehmender Ausbreitung der Erkrankung treten vermehrt Symptome auf, die zur Diagnose eines Ovarialkarzinoms führen [40].

Ausgehend von den Ovarien breitet sich der Tumor innerhalb des kleinen Beckens und des oberen Abdomens aus. Häufig sind Infiltrationen des Darms, des Bauchfells, der Pleura und anderer Organe wie Milz, Pankreas oder Gallenblase zu finden. Aszites und/oder eine Zunahme des abdominalen Umfangs werden ebenfalls häufig beobachtet [3, 4]. Die Betroffenen leiden in der Folge an Schmerzen im Becken- und abdominalen Bereich, Völlegefühl, Übelkeit und Erbrechen, Gewichtszunahme oder -verlust, Verstopfung oder Diarrhö, sowie Problemen bei der Nahrungsaufnahme [3-5]. Zusätzlich können Blasenaustrittsstörungen und Darmblockaden auftreten. Bei Ausbreitung der Erkrankung über das Zwerchfell mit pleuralen Ergüssen treten auch Dyspnoe und andere respiratorische Beschwerden auf [33].

Für Frauen mit Eierstockkrebs besteht somit insbesondere in fortgeschrittenen Stadien eine signifikante Krankheitslast. Aus dieser Belastung heraus berichten Patientinnen über psychologische Beeinträchtigungen mit Angstzuständen und Depressionen. Einschränkungen der physischen, beruflichen, sozialen, familiären und sexuellen Funktionsfähigkeit sind ebenfalls häufig [41]. Ebenso wie die aufgeführten, durch die Krankheit selbst bedingten Symptome, wird zusätzlich auch ein breites Spektrum an durch die gewählte Behandlungsmethode bedingten Folgeerscheinungen beschrieben (siehe nachfolgenden Abschnitt). Insbesondere das Ausmaß der Tumoroperation wirkt sich nicht nur auf das körperliche sondern auch auf das psychische Wohlbefinden der Patientinnen aus, was eine intensive psychoonkologische Betreuung erforderlich machen kann [42]. Eine sorgfältige Abwägung zwischen Symptomlinderung einerseits und der Toxizität und Verträglichkeit einer gewählten Therapie andererseits ist daher besonders wichtig, um die Lebensqualität der Betroffenen zu erhalten [43].

Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms

Die Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms (Stadien IIB bis IV) besteht aus zwei Schritten. Der initialen zytoreduktiven Operation folgt eine systemische Therapie (Abbildung 3 A). Bei Auftreten eines Rezidivs nach der Primärbehandlung richtet sich die Therapieentscheidung nach der Einteilung Platin-sensitive und Platin-resistente Rezidive (Abbildung 3 B) [44]. Die einzelnen Therapieansätze sollen folgend näher beschrieben werden.

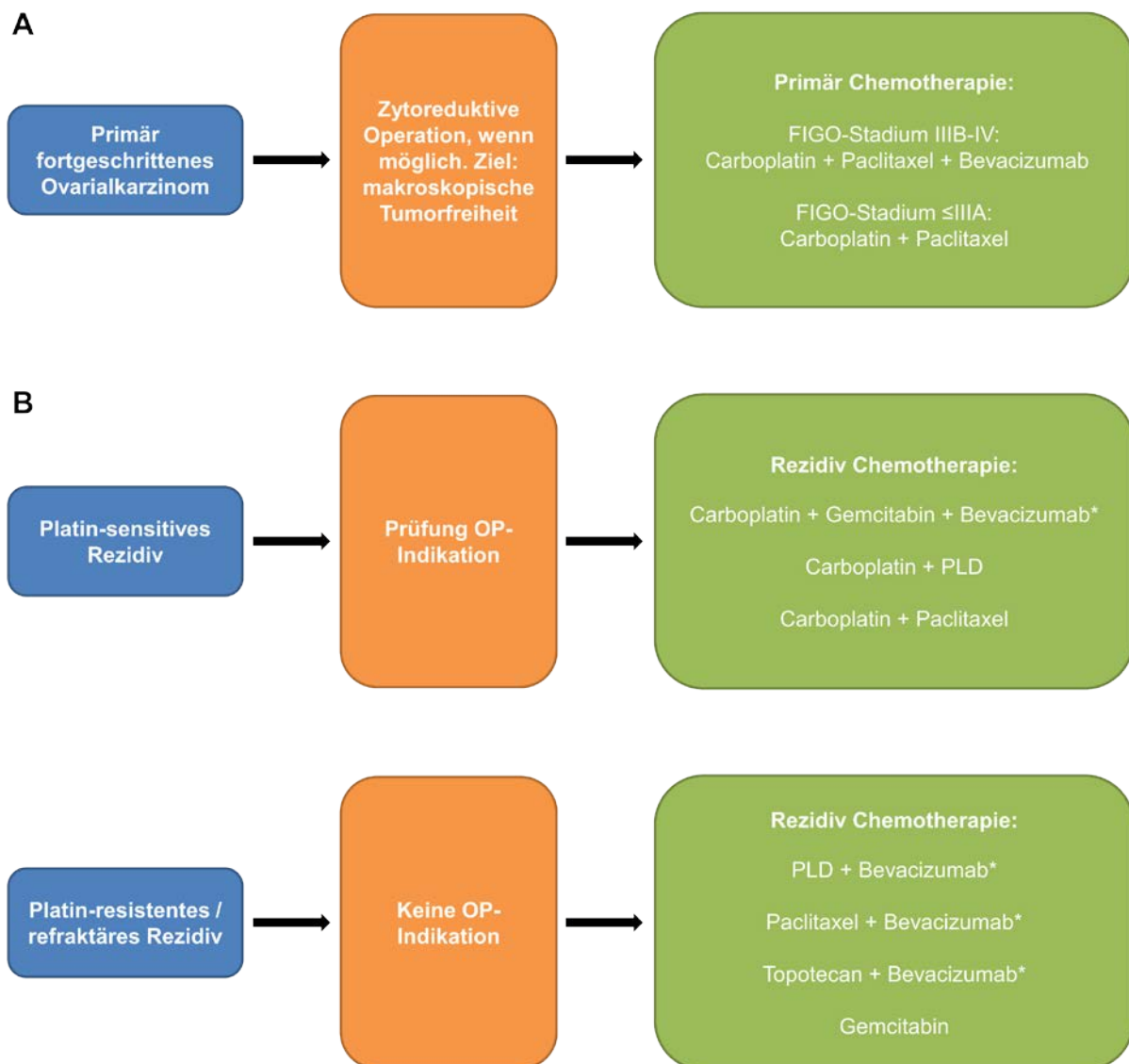


Abbildung 3: Therapieschema für das fortgeschrittene Ovarialkarzinom

Behandlung bei Erstdiagnose (A) und bei einem Rezidiv (B) (modifiziert nach [44]) *Bevacizumab darf in der Rezidivtherapie nur bei Patientinnen angewendet werden, die zuvor keine Therapie mit Bevacizumab oder einem anderen VEGF-Inhibitor bzw. auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanzen erhalten haben.

Operation

Ziel der Primäroperation, mit der auch eine gesicherte Diagnose und Bestimmung des Krebsstadiums erfolgt, ist eine möglichst makroskopisch vollständige Resektion des Tumors.

Diese Operation erfordert überwiegend einen großen Eingriff, bei dem der gesamte Bauchraum eröffnet wird. Bei der Operation werden in der Regel beide Eierstöcke und Eileiter, die Gebärmutter, das große Netz und die Lymphknoten entfernt. Darmeingriffe sind bei mehr als der Hälfte der Betroffenen notwendig, manchmal auch mit Anlage eines künstlichen Darmausgangs. Resektion des befallenen Peritoneums, Zwerchfellperitoneums

und des viszeralen Peritoneums sind ebenso häufig. Darüber hinaus können multiviszzerale Resektionen, z. B. von Milz, Leber, Pankreas, erforderlich sein. [7, 45].

Das durch die Primäroperation erreichte Ausmaß der operativen Tumorresektion bestimmt wesentlich die Prognose für die Patientin [7]. In einer Meta-Analyse mit 3.000 Patientinnen konnte gezeigt werden, dass das vollständige Entfernen aller makroskopisch sichtbaren Tumoranteile mit einem längeren Überleben assoziiert ist [46].

Es gibt Hinweise, dass die Durchführung von Rezidivoperationen einen möglichen klinischen Nutzen hat, sie wird jedoch nicht für alle Patientinnen empfohlen (Evidenz 2+, Leitlinie). Wie bei der Primäroperation sollte auch bei einer Rezidivoperation eine makroskopische Tumorentfernung erreicht werden.

Systemische Chemotherapie (Erstlinie)

Im Anschluss an die Primäroperation wird in der Regel eine Chemotherapie eingeleitet. Ausnahmen sind das Erkrankungsstadium IA, Grad 1, bei dem keine Chemotherapie erforderlich ist sowie Stadien IA, Grad 2 und IB Grad 1/2 in denen patientenindividuell entschieden wird, ob eine Chemotherapie indiziert ist [7].

Patientinnen im Stadium II, III oder IV erhalten in der Regel nach der Operation eine Kombinationschemotherapie bestehend aus einem Platin-haltigen Wirkstoff, normalerweise Carboplatin (AUC 5), und einem Taxan (typischerweise und leitlinienentsprechend Paclitaxel 175 mg/m² über drei Stunden intravenös) für in der Regel insgesamt sechs jeweils dreiwöchige Behandlungszyklen [7]. Das ebenfalls zur Behandlung des Ovarialkarzinoms zugelassene Cisplatin spielt aufgrund seines schlechteren Verträglichkeitsprofils gegenwärtig nur noch eine untergeordnete Rolle [2, 7, 47].

Die Behandlung mit Platin-basierten Wirkstoffen geht mit einer hohen Rate an schwerwiegenden Nebenwirkungen einher. Die meisten mit der Chemotherapie einhergehenden akuten Toxizitäten sind kontrollierbar und behandelbar, jedoch limitieren sie die Anwendung Platin-haltiger Regime auf ca. sechs Zyklen [33, 48]. Nach Abschluss der Chemotherapie werden die Patientinnen zu regelmäßigen Visiten in die Klinik/Praxis einbestellt und im Rahmen der Nachsorge beobachtet [7].

In Kombination mit der Erstlinienchemotherapie kann Bevacizumab angewendet werden, dessen Gabe nach dem Ende der zytotoxischen Behandlung für maximal 15 Monate oder bis zum Progress der Erkrankung als Monotherapie fortgesetzt werden kann, falls die Substanz vertragen wird [49]. Mit Ausnahme von Bevacizumab erhalten Patientinnen nach Abschluss der Chemotherapie in der Regel keine weiteren spezifischen Krebsbehandlungen.

Rezidivtherapie und Platin-Sensitivität

Trotz operativer Tumorresektion mit anschließender Carboplatin/Paclitaxel-Kombinationstherapie tritt bei etwa 70% der Patientinnen innerhalb von drei Jahren ein Rezidiv auf [33]. Auch im weiteren Krankheitsverlauf kommt es bei der überwiegenden Mehrheit der Patientinnen zu weiteren Rezidiven und entsprechend auch zu mehreren

chemotherapeutischen Folgebehandlungen [2, 50]. Auch bei initial hohen Ansprechraten bei der Primärtherapie von 84% bis 91% reduziert sich die rezidivfreie Zeit zwischen den nachfolgenden Behandlungslinien kontinuierlich [51, 52].

Bei Auftreten eines Rezidivs ergeben sich sowohl das Schema als auch die Ziele der nachgelagerten Behandlung aus der Platin-Sensitivität des Tumors.

Patientinnen mit einer Platin-resistenten Erkrankung (Progress innerhalb von 6 Monaten) haben in der Regel die schlechteste Prognose, entsprechend sind die Kontrolle der Tumorsymptomatik und der Erhalt der Lebensqualität die primären Therapieziele. Therapieoptionen sind Monotherapien mit PLD, Topotecan, Gemcitabin oder Paclitaxel [7]. Bevacizumab kann zusätzlich zur Behandlung mit PLD, Topotecan oder Paclitaxel eingesetzt werden, allerdings nur, wenn zuvor höchstens zwei Chemotherapien durchlaufen wurden und bislang keine Behandlung mit einem VEGF-Inhibitor stattgefunden hat [49].

Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Tumor (Progress frühestens nach 6 Monaten) haben eine bessere Prognose und mit einer Therapie sollen eine Verlängerung der Progressionsfreiheit und des Überlebens erzielt werden. Patientinnen mit rezidivierter Platin-sensitiver Erkrankung werden in der Regel erneut mit einer platinbasierten Chemotherapie behandelt. Die Therapieoptionen sind Carboplatin/Paclitaxel, Carboplatin/Gemcitabin/Bevacizumab, Carboplatin/Gemcitabin und Carboplatin/PLD. Bevacizumab soll entsprechend der Zulassung als Folgetherapie jedoch nur gegeben werden, wenn zuvor noch kein VEGF-Inhibitor verabreicht wurde [7, 48, 49].

Toxische Effekte Platin-basierter Chemotherapien

Platin-basierte Chemotherapieregime werden von toxischen Effekten begleitet [8, 12, 53-56]. Bei der Anwendung von Carboplatin limitiert die Myelosuppression in der Regel die Dosis und Zyklenzahl. Übelkeit und Erbrechen treten häufig auf und ein prophylaktischer Einsatz von Antiemetika ist oft erforderlich [8]. Ein signifikanter Anteil von bis zu 25% der Patientinnen, die Carboplatin für insgesamt mehr als sechs Zyklen erhalten, entwickelt bei wiederholter Behandlung Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Platin-haltige Wirkstoffe, mit Symptomaten von Hautreaktionen und gastrointestinalem Unwohlsein bis hin zu lebensbedrohlichen Störungen des respiratorischen oder des kardiovaskulären Apparates [9, 11]. Das Management von Überempfindlichkeitsreaktionen erfordert eine lange Infusionsdauer über mehrere Stunden bei einer gleichzeitigen Gabe hoher Dosen an Steroiden und Antihistaminika [10]. In manchen Fällen ist ein Absetzen der Therapie aufgrund der beschriebenen Überempfindlichkeitsreaktionen oder Toxizitäten unvermeidlich. In Folge wiederholter Anwendung von platinhaltigen Wirkstoffen treten mit höherer Wahrscheinlichkeit periphere Neurotoxizität und Ototoxizität auf. Diese können unter Umständen irreversibel sein und resultieren in einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität, die sich in schweren neuropathischen Schmerzen, Parästhesien und Hörbehinderung manifestiert [12].

Die Anwendung von Kombinationstherapien resultiert in einem zusätzlichen Auftreten und/oder einer Verstärkung der beschriebenen Toxizitäten [50]. Auch bei guter Kontrolle

durch den Arzt wirken sich die toxischen Effekte solcher Chemotherapieregime einschließlich hämatologischer Toxizitäten und Überempfindlichkeitsreaktionen auf das Alltagsleben und die Lebensqualität der Patientinnen intensiv aus. Für die Patientinnen bedeutet es mehrstündige Besuche in der Klinik oder Praxis sowie Besuche an aufeinanderfolgenden Tagen. In ländlichen Gegenden können längere Anfahrtszeiten notwendig sein. Während dieser Besuche sind das Anbringen eines Infusionsschlauchs, Bluttests vor und nach der Behandlung sowie die prophylaktische Gabe von Begleitmedikationen unabdinglich.

Prognose

Als prognostische Faktoren für einen günstigen Krankheitsverlauf bei einem Ovarialkarzinom gelten ein jüngeres Alter bei Diagnose, ein guter Allgemeinzustand, ein geringes Tumolvolumen vor Resektion, ein gut differenzierter Tumor, ein anderer Zelltyp als muzinös oder klarzellig und das Nichtvorliegen eines Aszites [57-61]. Die Prognose wird somit wesentlich vom Stadium der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose beeinflusst [62]. Wird Eierstockkrebs frühzeitig in einem FIGO Stadium zwischen IA und IC erkannt, ist die Prognose mit einem 5-Jahres-Überleben zwischen 80% und 90% relativ gut. Bei einer Erstdiagnose in einem fortgeschrittenen Stadium ist die Prognose jedoch deutlich schlechter. Für das Stadium IV liegt das 5-Jahres-Überleben lediglich unter 20%. Für zehn Jahre betragen die Überlebensraten ca. 20% für Stadium III bzw. unter 5% für Stadium IV [4]. Neben dem Krankheitsstadium ist das Ausmaß der Tumorentfernung bei der Primäroperation für die Prognose entscheidend. Eine makroskopische Gesamtresektion (kein sichtbarer postoperativer Tumorrest) verlängert das mediane Gesamtüberleben von Patientinnen im Stadium IIB-IIIB um rund 60 Monate, im Stadium IIIC um rund 47 Monate und im Stadium IV um rund 30 Monate im Vergleich zu Patientinnen mit makroskopisch sichtbarem Residuum [7, 46]. Abbildung 4 A stellt das absolute Gesamtüberleben, Abbildung 4 B das relative Gesamtüberleben für Ovarialkarzinompatientinnen aller Stadien seit Erstdiagnose dar. Abbildung 4 C zeigt den Einfluss von Krankheitsstadium und Ausmaß der operativen Tumorresektion auf das Gesamtüberleben.

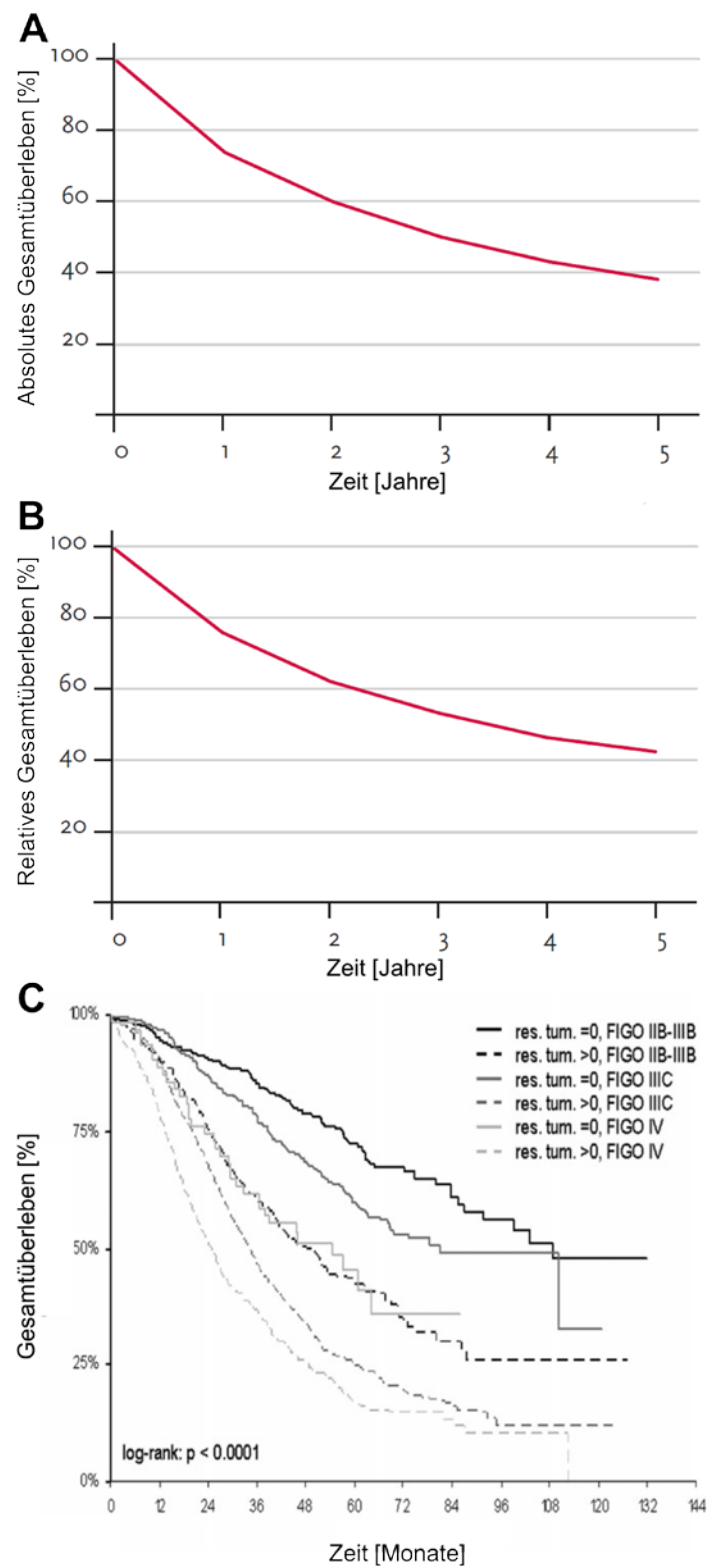


Abbildung 4: Gesamtüberleben bei Ovarialkarzinom

Absolutes (A) und relatives (B) Gesamtüberleben für Ovarialkarzinompatientinnen in Deutschland über einen 5-Jahreszeitraum [1], sowie (C) Gesamtüberleben in Abhängigkeit von FIGO Stadium und Ausmaß der Tumorresektion [46].

Wie bereits beschrieben, entwickeln etwa 70% der Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom innerhalb von drei Jahren nach der ersten Chemotherapie ein Rezidiv [33]. Mit der Diagnose eines Rezidivs handelt es sich per Definition um eine nicht mehr heilbare Erkrankung [44].

BRCA und Ovarialkarzinom

Wie bereits zu Beginn des Kapitels kurz skizziert, können erbliche Faktoren sowie sporadisch erworbene genetische Veränderungen bei der Entstehung des Ovarialkarzinoms eine entscheidende Rolle spielen. Bei der Mehrzahl von hereditären Fällen des Ovarialkarzinoms können Mutationen in *BRCA1* und *BRCA2* als verantwortlich nachgewiesen werden [63]. Kongruent hierzu weisen Individuen mit *loss-of-function* Keimbahnmutationen von *BRCA1* und/oder *BRCA2* (*gBRCA*) ein erhöhtes Risiko auf, Brust- und Eierstockkrebs zu entwickeln (im Folgenden werden *loss-of-function* Mutationen vereinfachend als Mutationen bezeichnet). *BRCA1* und *BRCA2* gelten als sogenannte hoch penetrante Gene, deren Mutation mit einer 5- bis zu 20-fachen Risikoerhöhung für die Entwicklung eines Eierstocktumors einhergeht [29]. Alsop *et al.* identifizierten in einer Untersuchung von australischen Patientinnen mit Ovarialkarzinom eine Häufigkeit von *BRCA1/2*-Keimbahnmutationen von 16,6% in der Patientinnengruppe mit der Diagnose „seröse Tumore der Ovarien“ [64]. In einer aktuellen Auswertung einer großen klinischen Studie mit 940 Patientinnen mit histologisch bestätigtem Krebs der Eierstöcke, der Eileiter oder des Peritoneums ergab sich ein Anteil von Patientinnen mit klinisch bedeutsamen Mutationen in *BRCA1* und/oder *BRCA2* von 15% [65, 66]. Beruhend auf populationsbasierten Daten haben Trägerinnen einer *BRCA1*-Mutation bis zum 69. Lebensjahr ein kumulatives Risiko von 39–46%, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken [7, 29, 67]. Für Trägerinnen einer *BRCA2*-Mutation liegt das Risiko bei 11–22% und damit im Vergleich zu *BRCA1* niedriger [29, 67-70].

Ovarialkarzinompatientinnen mit einer *BRCA*-Keimbahnmutation sind häufig heterozygote Trägerinnen der Mutation und verfügen somit über eine verbliebene funktionale Kopie des *BRCA*-Gens [71]. Es wird angenommen, dass eine zusätzliche Mutation, die dann die *BRCA*-Funktionalität vollständig unterbindet, der Entstehung des Tumors zugrunde liegt [72]. Ein *BRCA*-mutiertes Ovarialkarzinom kann ebenso ausschließlich als Resultat sporadischer somatischer Mutationen entstehen [64]. In beiden beschriebenen Szenarien ist der Verlust der *BRCA*-Aktivität auf die Tumorzellen beschränkt.

Molekularbiologischer Hintergrund der BRCA-Mutationen

Funktionelle *BRCA1*- und *BRCA2*-Proteine werden für eine akkurate Reparatur von Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid, DNA)-Doppelstrangbrüchen im Rahmen der homologen Rekombination benötigt [73]. Der Verlust von funktionellem *BRCA1* oder *BRCA2* resultiert in einer Defizienz der Fähigkeit zur homologen Rekombination (homologe Rekombinationsdefizienz (HRD)). In den betroffenen Zellen erfolgt daraufhin eine Verlagerung auf alternative, fehleranfällige DNA-Reparaturwege [74].

Während der Mitose wird die gesamte DNA der Zelle repliziert. Aus unreparierten DNA-Einzelstrangbrüchen entstehen während der Mitose DNA-Doppelstrangbrüche, die eine

korrekte Replikation verhindern und in gesunden Zellen durch homologe Rekombination repariert werden.

In-vitro-Daten zeigen, dass Zellen mit *BRCA*-Mutationen eine erhöhte Sensitivität gegenüber Platin-haltigen Wirkstoffen aufweisen [75, 76]. Die durch eine *BRCA*-Mutation bedingte HRD erhöht die Sensitivität gegenüber Platin-haltigen Wirkstoffen, die vernetzend auf die DNA-Struktur einwirken und damit Doppelstrangbrüche und andere Schädigungen induzieren [77]. Aufgrund dieses molekular- und tumorbiologischen Hintergrundes sind *BRCA*-Mutationen häufiger bei Platin-sensitivem epithelialen Ovarialkarzinomen nachweisbar gegenüber bereits anfänglich Platin-resistenter Erkrankung [77, 78].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, 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 Angabe von Quellen.

Ein rezidiertes Ovarialkarzinom ist nach dem gegenwärtigen medizinischen Kenntnisstand unheilbar [44]. Die Hauptziele der Rezidivtherapien sind die Erhaltung einer erzielten Tumorremission, eine Verlängerung der Krankheitskontrolle und damit das Hinauszögern eines erneuten Rezidivs, unter dem Erhalt der Lebensqualität für die Patientin. Zurzeit gibt es keine nicht chemotherapeutisch basierte Behandlungsoption, die die Tumorremission im Konzept einer Erhaltungstherapie aufrechterhält (siehe Abschnitt 3.1.2).

Erhaltungstherapie bei einem Ovarialkarzinom

Eine Erhaltungstherapie im onkologischen Kontext wird begonnen, wenn durch die vorangegangene Chemotherapie eine Tumorremission erreicht wurde. Das Hauptziel einer Erhaltungstherapie ist die möglichst lange Aufrechterhaltung der Remission, während der die Patientinnen durch die Krebserkrankung wenig beeinträchtigt werden und keine erneute Chemotherapie benötigen. Dabei sollten die Betroffenen während des Intervalls bis zum Folgerezidiv so lange wie möglich und bestmöglich in einem Zustand relativen Wohlbefindens gehalten werden. Wichtiger Aspekt einer Erhaltungstherapie ist, dass nachfolgende Therapien durch die Erhaltungstherapie nicht negativ beeinflusst werden und im Idealfall ein längerfristiger positiver Effekt auch über die nachfolgenden Therapien erreicht wird. Patientinnen fürchten am allermeisten das Rezidiv und das Versterben aufgrund ihrer Krebserkrankung [7]. Eine Reduktion der psychischen und auch physischen Angstzustände, die die Patientinnen erfahren, während sie nach Abschluss der Chemotherapiezyklen (in subjektiver „Untätigkeit“) auf den Wiederausbruch der Krankheit warten, ist somit ein ebenso wichtiges Therapieziel.

Eine effektive Erhaltungstherapie eröffnet eine neue und innovative Behandlungsoption, um das Tumoransprechen zu festigen. Die Dauer der erzielten Remission kann signifikant verlängert werden – und somit den Progress und mit ihm das Auftreten von tumorassoziierten Symptomen und die Notwendigkeit einer erneuten zytotoxischen Behandlung hinauszuzögern.

Therapeutischer Bedarf

In der Gesamtschau der aktuellen therapeutischen Behandlungsmöglichkeiten besteht ein hoher Bedarf an

- zielgerichteten Therapieoptionen mit gut verträglichem Nebenwirkungsprofil ohne schwerwiegende Toxizitäten sowie 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 Rezidiv und einem damit verbundenen Initiieren einer erneuten Chemotherapie mit all ihren bekannten Belastungen für die Patientinnen signifikant verlängern können.

Inhibition von PARP in Patientinnen mit *BRCA*-mutiertem Eierstockkrebs

Die Indikation von Olaparib bezieht sich auf Patientinnen, die eine auf den Tumor begrenzte und durch Mutation von *BRCA* bedingte HRD aufweisen. Olaparib als erster Wirkstoff einer neuen Wirkstoffklasse vermittelt über die Bindung zu PARP die Inhibition der Basenexzisionsreparatur. In Kombination mit der vorliegenden HRD im Tumorgewebe kommt es zu einer Anhäufung von DNA-Schäden und zum Absterben der Tumorzellen. Dieser Prozess der „Synthetischen Lethalität“ ist ein erstmals mit Olaparib angewendeter, zielgerichteter neuer Therapieansatz in der Onkologie [79-81] (siehe Modul 2 des vorliegenden Dossiers für eine detailliertere Darstellung).

Die in Modul 4 des vorliegenden Dossiers diskutierten klinischen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Olaparib zeigen, dass dieser Wirkstoff eine verträgliche, von den Patientinnen gut tolerierte, wirksame und zielgerichtete Therapieoption für die Behandlung eines *BRCA*-mutierten, platin sensitiven Rezidivs eines Ovarialkarzinoms darstellt. Der Wirkmechanismus und das Verträglichkeitsprofil von Olaparib machen den Einsatz als Erhaltungstherapie im Anschluss an eine platinbasierte Chemotherapie möglich. Betroffene Patientinnen profitieren von dieser neuen Behandlungsoption, mit der eine erzielte Tumorremission verlängert und ein erneuter Krankheitsprogress sowie die daraus resultierende Notwendigkeit einer erneuten Chemotherapie in bedeutsamer Weise hinausgezögert wird. Während alle bisher zugelassenen Arzneimittel aufgrund einer intravenösen Verabreichung als Infusion an eine Klinik bzw. ein onkologisches Zentrum gebunden sind, ermöglicht die orale Darreichungsform von Olaparib eine Behandlung im häuslichen Kontext ohne zusätzlich starke Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens der Patientinnen.

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 Fach- und Gebrauchsinformation 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.

Inzidenz

Ovarialkarzinom insgesamt

Eierstockkrebs ist mit einer geschätzten Inzidenz von ca. 2,9 Fällen pro 10.000 Einwohner auf Ebene der Europäischen Union (EU) nach den Kriterien der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des EU-Parlaments [82] eine seltene Erkrankung. Entsprechend erhielt Olaparib auf Empfehlung des COMP für die Therapie des Ovarialkarzinoms am 06.12.2007 von der Europäischen Kommission den Status als Wirkstoff zur Behandlung seltener Leiden (Orphan Designation No. EU/3/07/501)[83, 84]. Diese Entscheidung wurde nach Bekanntgabe der Empfehlung des CHMP, Olaparib die Zulassung zu erteilen, am 13.11.2014 durch das COMP bestätigt [85]. Die Zulassung für Lynparza™ als Arzneimittel für seltene Leiden wurde am 16.12.2014 von der Europäischen Kommission erteilt [86].

In Deutschland entfallen 3,5% aller bösartigen Neubildungen bei Frauen auf Krebserkrankungen der Eierstöcke (ICD-10 C56). Die Neuerkrankungsraten sinken leicht. Im aktuellen Bericht zu „Krebs in Deutschland“ des Robert-Koch-Instituts (RKI) wird für das Jahr 2014 eine Inzidenz von Ovarialmalignomen von 7.500 Fällen prognostiziert [1]. Dies entspricht einer Rate von ca. 0,92 pro 10.000 Einwohner (1,82 pro 10.000 Frauen) bei einem Bevölkerungsstand von derzeit 81,08 Millionen (41,32 Millionen Frauen) [87]. Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, ist der Altersgradient der Erkrankung mit einem mittleren Erkrankungsalter von 69 Jahren im Vergleich zu anderen Tumorentitäten hoch. Die Altersgruppe mit dem höchsten Erkrankungsrisiko ist die der 80- bis 84-Jährigen mit annähernd 60 Neuerkrankungen pro Jahr und 100.000 Frauen (Abbildung 1) [1].

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 zusammengeführt. Bei Bedarf werden Zahlenspannen herangezogen, um unterschiedliche Aussagen verschiedener Quellen abzubilden und resultierende Unsicherheiten darzustellen. Zur Ermittlung von Populationsspannen wird dabei, wenn notwendig, im Falle von Untergrenzen immer auf ganze Zahlen ab-, bei Obergrenzen entsprechend aufgerundet.

Als Grundlage für die hier dargestellte Herleitung der Prävalenz und Inzidenz dient die aktuelle Erhebung „Daten zur Therapie des Ovarialkarzinoms auf Basis der AGO Qualitätssicherung“ [2]. Ziel dieser seit 2004 durch die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) durchgeführten Erhebung ist die Erfassung und Analyse der in Deutschland angewandten Therapien des Ovarialkarzinoms. Hieraus werden Erkenntnisse gewonnen, die in Maßnahmen zur Qualitätssteigerung umgesetzt werden. Für die Erhebung werden alle Kliniken mit einer gynäkologischen Abteilung in Deutschland angeschrieben und zur (freiwilligen) Teilnahme aufgefordert. Weiterführender Kernpunkt dieser Qualitätssicherung ist die flächendeckende Erhebung der Inzidenz des Ovarialkarzinoms in Deutschland. Ebenso wird der Rezidiv- und Überlebensstatus der Patientinnen in einem Nachbeobachtungszeitraum von mindestens vier Jahren (Kohorte 2004: ca. drei Jahre) verfolgt. In die aktuelle Versorgungsstrukturanalyse der AGO gingen die Rückmeldungen von über 42% (2004), 47% (2008) und 62% (2012) aller gynäkologischen Abteilungen in Kliniken in Deutschland ein, die Ovarialkarzinome diagnostizieren und behandeln [2]. Betrachtet man diese Anteile auf Patientenebene, so gehen in die Erhebung für epitheliale Ovarialkarzinome bis zu 61,3% (2012) aller Patientinnen (bezogen auf das entsprechende Quartal) ein. Daraus ergibt sich eine sehr hohe Repräsentativität des Datensatzes für den deutschen Versorgungskontext.

Zusätzlich zu den Daten der QS-OVAR (Qualitätssicherung der Therapie des Ovarialkarzinoms) werden Veröffentlichungen aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Publikationen des RKI, einer Reihe von regionalen und überregionalen Krebsregistern sowie mittels Handsuche identifizierte epidemiologische Publikationen zum Ovarialkarzinom herangezogen.

Invasives epitheliales Ovarialkarzinom

Etwa 90% aller Eierstocktumore sind epithelialen Ursprungs [4, 32, 33]. Zu den epithelialen Formen gehören ebenso Borderline-Tumore, die durch ein niedriges malignes/invasives Potential charakterisiert sind. Mit einem Anteil von 12,5% an der Gesamtinzidenz aller Ovarialtumore fallen diese nicht in die Indikation von Olaparib [32]. Dieser Wert wird in der angegebenen Größenordnung auch durch andere Quellen unterstützt [88]. Verrechnet mit dem in der gleichen Studie ermittelten Anteil von 91,2% epithelialer Karzinome an der Gesamtzahl ergibt sich so ein geschätzter Anteil von 78,7% invasiven epithelialen Karzinomen an der Gesamtinzidenz von Ovarialmalignomen [2, 89]. Eine Übertragbarkeit der Daten von Goodman und Howe auf Deutschland kann angenommen werden und wird durch die Vorgehensweise der AGO Ovar bestätigt [32]. Ausgehend von einer geschätzten Jahresinzidenz von 7.500 Neuerkrankungen an Ovarialmalignomen insgesamt im Jahre 2014 [1] errechnet sich so ein Anteil von 6.840 (=91,2%) mit epithelialen Formen und ein Anteil von 5.903 (=78,7%) Neuerkrankungen mit invasivem epitheliale Ovarialkarzinom exklusive Borderline-Tumoren. Diese Zahlen werden für die weiteren Berechnungen im Folgenden unverändert auf das Jahr 2015 übertragen.

Epitheliale Ovarialkarzinome mit Platin-sensitivem Rezidiv

Wie bereits beschrieben, erfasst die „QS-OVAR“ ebenso den Rezidivstatus der Patientinnen innerhalb der 4 Jahre der Nachbeobachtung und bietet damit eine optimale und bestmögliche Datenbasis zur weiteren genauen Herleitung der Zielpopulation von Olaparib. Auf Basis von 1.644 Patientinnen wird in der Erhebung ein Anteil von ca. 31,9% mit Platin-sensitivem Rezidiv an der Inzidenz aller in der QS-OVAR erfassten Fälle mit epitheliale Karzinom ermittelt [2]. Dies entspricht einem Anteil von 25,1% an der Gesamtinzidenz in der ICD-10 C56. Übertragen auf die oben angegebene hochgerechnete Zahl von aktuell 7.500 Neuerkrankungen in Deutschland [1] bedeutet dies eine geschätzte Jahresinzidenz von 1.882 Fällen eines epithelialen Ovarialkarzinoms in Deutschland für das Jahr 2015, die im Verlauf von vier Jahren ein platinsensitives Rezidiv entwickeln.

High-grade seröse epitheliale Ovarialkarzinome (G>1) mit Platin-sensitivem Rezidiv

Ebenfalls aus den Erhebungen der AGO Qualitätssicherung „QS-OVAR“ lässt sich der Anteil Patientinnen mit *high-grade* serösem epitheliale Platin-sensitivem Rezidiv mit 17,6% an der Gesamtinzidenz der Ovarialkarzinome bestimmen [2]. Entsprechend liegt die Zahl Neuerkrankungen in Deutschland in dieser Gruppe für das Jahr 2015 hochgerechnet bei 1.320 Patientinnen.

High-grade seröse epitheliale Ovarialkarzinome (G>1) mit Platin-sensitivem Rezidiv und Platin-haltiger Zweitlinien-Chemotherapie

Der Indikationsstellung für Olaparib zur Therapie eines Platin-sensitiven Karzinoms geht die Behandlung eben dieses Rezidivs mit einer Platin-haltigen Chemotherapie voraus. Aus der QS-OVAR kann man hierzu ebenfalls dezidierte Informationen entnehmen, inwieweit Rezidive aktiv behandelt werden und wenn ja, welche unterschiedlichen Therapieregime zum Einsatz kommen [2]. Im Gegensatz zu anderen Erkrankungssituationen – bezogen auf die Erstlinientherapie (keine Therapie bzw. keine Platin-haltige Therapie) und auch in Bezug auf eine Platin-Resistenz des Tumors – ist der Anteil an Patientinnen mit Platin-sensitivem Rezidiv, die einer aktiven Folgetherapie zugeführt werden, sehr hoch. Aus dem Datensatz der QS-OVAR aus dem Jahr 2008¹ geht hervor, dass 81,2% dieser Patientinnen mit Rezidiv weiter chemotherapeutisch behandelt werden; dies entspricht einer jährlichen Inzidenz von 1.072 Patientinnen [2]. Trotz Platin-Sensitivität können und werden beim Auftreten des ersten Rezidiv auch nicht Platin-haltige Chemotherapieregime angewendet. Der Anteil der Patientinnen, die beim ersten Rezidiv eine weitere Platin-haltige Therapie erhalten, beträgt 78,5% [2]. Aus diesem Anteil ergibt sich eine Inzidenz von 842 Patientinnen mit high-grade serösem epitheliale Ovarialkarzinom (G>1) mit Platin-sensitivem Rezidiv und Platin-haltiger Zweitlinien-Chemotherapie.

¹ Der Datensatz von 2008 wurde gewählt, da er am besten der aktuellen Therapiepraxis entspricht und im Gegensatz zu der Erhebung von 2012 bereits die volle Nachbeobachtung umfasst. Im Datensatz der Erhebung von 2012 gab es bisher lediglich ein Follow-Up und lediglich 71 Patientinnen mit Platin-sensitivem Rezidiv bei insgesamt 940 beobachteten Patientinnen.

High-grade seröse epitheliale Ovarialkarzinome (G>1) mit folgenden Platin-sensitiven Rezidiven (Dritt-, Viert- oder Fünflinientherapie)

Aus der QS-OVAR können auch alle Daten zum Auftreten weiterer Rezidive und deren Behandlung entnommen werden. Kapitel IX bezieht sich hier explizit auf *high-grade* seröse und Platin-sensitive Rezidive nach der Erstdiagnose in 2008² [2]. Für diese Kohorte innerhalb des Reports liegt zusätzlich eine Auswertung vor, die den Therapieablauf der erfassten Patientinnen detailliert abbildet [90]. Obwohl sich die Einteilung als Platin-sensitives Rezidiv in diesem Dokument immer nach dem Ansprechen auf die Primärdiagnose bezieht, lässt der Einsatz Platin-haltiger Therapieregime beim Rezidiv Rückschlüsse auf das Ansprechen im vorherigen Rezidiv zu. Während in der Zweitlinientherapie noch ca. 80% der Patientinnen mit einer Platin-basierten Chemotherapie behandelt werden, sind es in der Viertlinie nur noch lediglich ca. 20%. Zusammengefasst lässt sich aus dem Datensatz ein Anteil von ca. 30% jener Patientinnen bestimmen, die innerhalb von 4 Jahren in einer weiteren Folgetherapie (≥3) aktiv mit einem Platin-haltigen Therapieregime behandelt werden. Die daraus resultierende Inzidenz beträgt ca. 253 Patientinnen. Über alle Folgelinien hinweg ergibt sich so ein Schätzwert von 1.095 Patientinnen.

High-grade seröse epitheliale Ovarialkarzinome (G>1) mit Platin-sensitivem Rezidiv (Zweitlinientherapie, Dritt-, Viert- oder Fünflinientherapie) und BRCA-Mutation

Im Jahresreport der AGO Qualitätssicherung „QS-OVAR“, der den bisherigen Berechnungen zugrunde liegt, wird der *BRCA*-Mutationsstatus der erfassten Patientinnen nicht berichtet. Für eine Schätzung des Anteils dieser Fälle innerhalb der *high-grade* serösen epithelialen Ovarialkarzinome mit Platin-sensitivem Rezidiv wird daher auf geeignete Publikationen zurückgegriffen.

Datenquellen für den Anteil an Patientinnen mit einer *BRCA*-Mutation in der Zielpopulation von Olaparib liegen bisher nicht spezifisch vor. Bekannt ist jedoch, dass Platin-sensitive Ovarialtumore einen höheren Anteil *BRCA*-Mutationen aufweisen [91] (vgl. auch Abschnitt 3.2.1). Für die Häufigkeit bestehender *BRCA*-Mutationen bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom (unabhängig von Therapie und Rezidivstatus) wird in der Literatur eine weite Spanne zwischen 3% und 27% berichtet, wobei Anteile unter 10% mit neuesten Daten als Unterschätzung angenommen werden können [64, 66]. Aktuelle Studierenerhebungen zeigen Anteile von 15% bei nicht fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen [66] bzw. 22,6% in *high-grade* serösen Ovarialkarzinomen [64]. In beiden Analysen wurden die Testungen ausschließlich während der Erstlinientherapie durchgeführt. Spezifischer für die Zielpopulation sind die Daten von Dann *et al.*, die anhand einer kleineren Studienpopulation den Nachweis von *BRCA*-Mutationen bei 38% der Patientinnen mit einem Platin-sensitiven fortgeschrittenen epithelialen Ovarialkarzinom aufzeigen [78]. Die Testung wurde jedoch

² Der Datensatz von 2008 wurde gewählt, da er am besten der aktuellen Therapiepraxis entspricht und im Gegensatz zu der Erhebung von 2012 bereits die volle Nachbeobachtung umfasst. Im Datensatz der Erhebung von 2012 gab es bisher lediglich ein Follow-Up und lediglich 71 Patientinnen mit Platin-sensitivem Rezidiv bei insgesamt 940 beobachteten Patientinnen.

ausschließlich in der Keimbahn vorgenommen. Bei Patientinnen mit *high-grade* serösem Ovarialkarzinom treten zudem in bis zu 6,3% der Fälle auch ausschließlich somatische *BRCA*-Mutationen auf [64]. Auch bei diesen gilt die Annahme, dass der Anteil in Platin-sensitiven Rezidiven höher ist. Spezifisch für die Zielpopulation können die Daten zum Mutationsstatus (sowohl Keimbahn als auch Tumor) der Zulassungsstudie von Olaparib (Studie 19) sowie einer weiteren Studie (Studie 41) entnommen werden. In der Studie 19 wurden von 265 Patientinnen 136 positiv auf eine *BRCA1*- und/oder *BRCA2*-Mutation getestet. Dies entspricht einem Anteil von 51% [92]. In der Studie 41 wurden in einem vergleichbaren Kollektiv von Patientinnen 38% der 162 Patientinnen positiv auf eine entsprechende Mutation getestet [93]. Für beide Studien gilt, dass der Anteil *BRCA*-positiver Patientinnen einen Mittelwert über verschiedene Therapielinien nach dem ersten Rezidiv darstellt. Somit sind diese Erhebungen repräsentativ für die Zielpopulation von Olaparib.

Um den angeführten Unsicherheiten Rechnung zu tragen, wird daher für eine Schätzung der tatsächlichen Jahresinzidenz angenommen, dass der Anteil von *BRCA*-Mutationen an der Population mit *high-grade* seröser epithelialer Erkrankung und Platin-sensitivem Rezidiv innerhalb einer Spanne zwischen 38% und 51% liegt. Die Anwendung dieser Spanne resultiert in einer geschätzten jährlichen Inzidenz zwischen 416 und 559 Fällen und einem Anteil von 5,5–7,5% an der Inzidenz aller Ovarialkarzinome im Jahr 2015.

Jahresinzidenz in der Zielpopulation von Olaparib

Aus der vorgelagerten Herleitung der Zielpopulation von Olaparib ergibt sich in der Addition 2015 eine Jahresinzidenz von ca. **416–559 Patientinnen** für eine Erhaltungstherapie nach Platin-sensitiven Rezidiv eines *BRCA*-mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) *high-grade* serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen).

Tabelle 3-2 fasst die beschriebenen Rechenschritte zur Ermittlung der Schätzzahl zusammen:

Tabelle 3-2: Ermittlung der aktuellen Jahresinzidenz zur Zielpopulation

(Teil-)Population (in % der Gesamtpopulation)	Schätzzahl Jahresinzidenz	Quelle(n)
Geschätzte Jahresinzidenz Eierstockkrebs in Deutschland 2015 (100%)	7.500	[1]
Anteil epithelialer Formen (91,2%)*	6.840	[32]
Anteil invasiver epithelialer Formen (ohne epitheliale Borderline-Tumore) (78,7%)*	5.903	[2, 89]
Anteil epithelialer Ovarialkarzinome mit Platin-sensitivem Rezidiv (25,1%)*	1.882	[2]
Anteil <i>high-grade</i> seröser epithelialer Ovarialkarzinome mit Platin-sensitivem Rezidiv (17,6%)*	1.320	[2]
Anteil <i>high-grade</i> seröser epithelialer Ovarialkarzinome mit erstem Platin-sensitivem Rezidiv und aktiver Zweitlinientherapie (14,3%)*	1.072	[2]
Anteil <i>high-grade</i> seröser epithelialer Ovarialkarzinome mit erstem Platin-sensitivem Rezidiv und Platin-haltiger Zweitlinien-Chemotherapie (11,2%)*	842	[2]
Anteil <i>high-grade</i> seröser epithelialer Ovarialkarzinome mit folgendem Platin-sensitivem Rezidiv (≥ 2 ; ≤ 4) (3,4%)*	253	[2]
Anteil <i>high-grade</i> seröser epithelialer Ovarialkarzinome mit Platin-sensitivem Rezidiv	1.095	[2]
Anteil <i>high-grade</i> seröser epithelialer Ovarialkarzinome mit Platin-sensitivem Rezidiv und <i>BRCA</i> -Mutation – Zielpopulation Olaparib (5,5–7,5%)*	416–559	[92, 93]

* Anteil jeweils bezogen auf die Jahresinzidenz Eierstockkrebs des Robert-Koch-Instituts

Für die weiteren Berechnungen wird somit von einer **jährlichen Inzidenz von 416–559 Patientinnen innerhalb der für das Dossier relevanten Zielpopulation** ausgegangen.

Prävalenz

Der aktuellen Veröffentlichung des RKI zum Krebs in Deutschland [1] zufolge lag die 5-Jahres-Prävalenz innerhalb der Indikation Krebserkrankungen der Eierstöcke (Ovarialkrebs;

ICD-10 C56) in den Jahren 2009 und 2010 bei 22.800 bzw. 22.400 Fällen. „5-Jahres-Prävalenz“ wird in diesem Zusammenhang definiert als „die Zahl der zu einem gegebenen Zeitpunkt (hier: 31.12.2010) lebenden Personen, die innerhalb der fünf Jahre zuvor, also zwischen 2006 und 2010 neu an Krebs erkrankt sind“ [1]. Eine Prognose der 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2015 gibt das RKI nicht ab; konstatiert jedoch, dass die Erkrankungs- und Sterberaten, über die gesamte Erkrankung betrachtet, seit der Jahrtausendwende abnehmen und auch die absoluten Fallzahlen leicht rückläufig sind [1]. Auf dieser Basis lässt sich schätzen, dass sich die 5-Jahres-Prävalenz (ICD-10 C56 gesamt) im Jahr 2015 mit hoher Wahrscheinlichkeit innerhalb einer Spanne von 20.400 (für den Fall, dass sich der Trend einer leichten Abnahme zwischen 2009 und 2010 annähernd kontinuierlich fortsetzte) bis 22.400 Fällen (für den Fall, dass gesamt nach 2010 keine weitere Abnahme stattfand) bewegt.

Zur Ermittlung einer Schätzzahl für die entsprechende 5-Jahres-Prävalenz innerhalb der für das vorliegende Dossier relevanten Zielpopulation wird nun in einem ersten Schritt auf die zuvor unter Einbeziehung der Daten der AGO Ovar bestimmte Spanne für die Inzidenz zurückgegriffen: Zwischen 5,5% und 7,5% der gesamten Neuerkrankungen an Ovarialkarzinom entfallen dieser Schätzung zufolge auf *high-grade* seröse epitheliale Ovarialkarzinome mit Platin-sensitivem Rezidiv und *BRCA*-Mutation (siehe Tabelle 3-2). Angewandt auf die oben geschätzte 5-Jahres-Prävalenz erhält man somit eine vorläufige Spanne von 1.122–1.680 Fällen innerhalb der Zielpopulation von Olaparib.

Diese Zahlen berücksichtigen allerdings einige Faktoren nicht. Die Gesamtzahl der ICD-10 C56, wie sie vom RKI berichtet wird, umfasst hauptsächlich (nach obiger Schätzung zwischen 92,5% und 94,5%) Fälle, die nicht innerhalb der für Olaparib relevanten Zielpopulation liegen. Von diesen weisen z. B. die Fälle mit Erstdiagnose der Erkrankung in einem frühen Stadium oder mit anderer Histologie zumeist deutlich günstigere Überlebensprognosen auf als Fälle in fortgeschrittenen Stadien und mit bestehendem Rezidiv [35, 46, 94-96]. Die 5-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit des FIGO-Stadiums zeigen deutliche Differenzen zwischen FIGO I und II gegenüber III und IV. Während für erstere das 5-Jahres-Überleben bei über 60% liegen kann, sind die Überlebensraten bei FIGO III und IV in einem Bereich teilweise deutlich unter 50% [35, 46, 94-96]. Patientinnen mit Tumoren mit einem FIGO-Stadium IV zeigen Überlebensraten teilweise unter 20%. Hanka *et al.* untersuchten Überlebensraten der Zweit- bis Sechstlinientherapie anhand von drei großen Phase-III-Studien. Aus den in dieser Arbeit präsentierten Kaplan-Meier-Kurven lässt sich ablesen, dass das 5-Jahres-Überleben für Patienten mit einem Rezidiv unter 20% liegt [95]. Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, sind ein Großteil der Patientinnen in bei Erstdiagnose in einem fortgeschrittenem Stadium. Dies ist in der Studie von Hanka *et al.* mit ca. 90% Patientinnen in FIGO Stadien \geq IIIB ebenso abgebildet und damit übertragbar auf die Zielpopulation von Olaparib [92, 95]. Dem gegenüber steht aber auch die Erkenntnis, dass innerhalb der Population mit invasiver epithelialer Erkrankung die 5-Jahres-Überlebensraten von Patientinnen mit *gBRCA*-Mutationen in der Regel signifikant höher liegen als diejenigen von Nicht-Trägerinnen einer entsprechenden Mutation [97]. So stehen einer berichteten 5-Jahres-Überlebensrate von 36% bei Nicht-Trägerinnen 44% bei Trägerinnen einer *gBRCA1*-Mutation und 52% bei Trägerinnen einer *gBRCA2*-Mutation gegenüber [98].

Die Ergebnisse von Bolton *et al.* beziehen sich jedoch auf das 5-Jahres-Überleben nach Erstdiagnose und werden nicht differenziert zwischen Platin-sensitiven und Platin-resistenten Fällen betrachtet [98]. Inwieweit sich aber der durch die Platinsensitivität sowie vorliegende *BRCA*-Mutation und damit einhergehendes besseres Ansprechen auf die Therapie bewirkte positive Effekt auf die 5-Jahres-Überlebensraten ausgleichend auswirkt, kann bisher nicht bestimmt werden. Aufgrund dieser gegebenen Unsicherheiten können somit auch keine genauen Angaben zu Überlebensraten in der Zielpopulation getroffen werden.

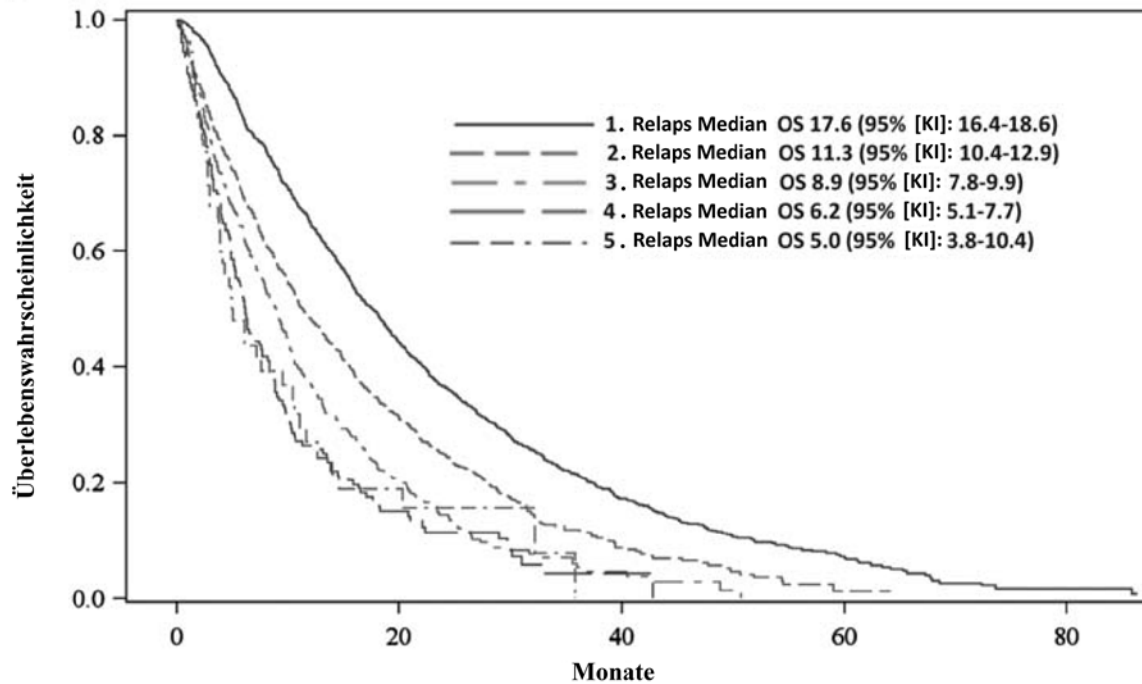


Abbildung 5: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Relaps 1-5.

Nach [95]. OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); KI: Konfidenzintervall.

Um diesen Unsicherheiten Rechnung zu tragen, wird hier daher die maximale Spanne aus der Studie von Hanker *et al.* mit ca. 20% (spezifisch für Folgelinien) und dem Datensatz des RKI (repräsentativ für die Gesamtheit Eierstockkrebs) von 42% für die 5-Jahres-Überlebensraten herangezogen [1, 95]. Da es sich in der Indikation von Olaparib um Rezidive in fortgeschrittenen Stadien handelt, kann aber davon ausgegangen werden, dass zumindest die so gewählte Obergrenze eine deutliche Überschätzung darstellt. Bezogen auf den Punktschätzer des RKI (42%) für die Gesamtpopulation Eierstockkrebs ergibt sich somit ein Korrekturfaktor zwischen 0,48 und 1,0, welcher auf die vorläufige Schätzung der 5-Jahres-Prävalenz innerhalb der Zielpopulation angewendet wird. Dadurch ergibt sich eine Spanne von **538–1.680** Patientinnen.

Tabelle 3-3 fasst die durchgeführten Berechnungen und Annahmen zusammen.

Tabelle 3-3: Ermittlung der aktuellen 5-Jahres-Prävalenz in der Zielpopulation

5-Jahres-Prävalenz Eierstockkrebs in Deutschland 2009	22.800	[1]
5-Jahres-Prävalenz Eierstockkrebs in Deutschland 2010	22.400	[1]
Geschätzte 5-Jahres-Prävalenz Eierstockkrebs in Deutschland 2015	20.400–22.400	Geschätzt auf Basis von [1]
(Inzidenz-)Anteil <i>high-grade</i> seröser epithelialer Ovarialkarzinome mit Platin-sensitivem Rezidiv und <i>BRCA</i> -Mutation (Zielpopulation) (5,5–7,5%)	1.122–1.680	Tabelle 3-2
Relative 5-Jahres-Überlebensrate in der Gesamtpopulation	42%	[1]
Relative 5-Jahres-Überlebensrate bei <i>high-grade</i> serösem epithelalem Ovarialkarzinom mit Platin-sensitivem Rezidiv und <i>BRCA</i> -Mutation (Zielpopulation)	20–42%	[1, 95]
Korrekturfaktor auf Basis der unterschiedlichen 5-Jahres-Überlebensraten	0,48–1,0	
Geschätzte 5-Jahres-Prävalenz bei <i>high-grade</i> serösem epithelalem Ovarialkarzinom mit Platin-sensitivem Rezidiv und <i>BRCA</i> -Mutation (Zielpopulation), korrigiert	538–1.680	
BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene).		

Als Grundlage für die im Dossier folgenden Berechnungen wird somit von einer aktuell bestehenden **Gesamtpopulation mit einer Zahl zwischen 538 und 1.680 Patientinnen innerhalb der für das Dossier relevanten Zielpopulation** ausgegangen.

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 Angabe von Quellen.

Das RKI beschreibt in seiner aktuellen Erhebung „Krebs in Deutschland 2009/2010“ von 2013, dass sowohl die Erkrankungs- als auch die Sterberaten an Eierstockkrebs seit der Jahrtausendwende kontinuierlich sinken [1]. Für die Zukunft kann zunächst davon ausgegangen werden, dass neue Erkenntnisse und Verbesserungen in Diagnose und Therapie des Ovarialkarzinoms dazu führen, dass sich dieser Trend fortsetzt. Da ein fortgeschrittenes Alter einen wichtigen negativen Prognosefaktor darstellt [7], muss allerdings angenommen

werden, dass durch den demografischen Wandel und die steigende Lebenserwartung der Gesellschaft 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 5 Jahre auszugehen. Die aufgrund der RKI-Daten getroffene Annahme für die Ermittlung der 5-Jahres-Prävalenz geht davon aus, dass sich diese seit 2010, der letzten konkreten Erhebung, jährlich um 0–400 Patientinnen verringert (angenommene Prävalenzspanne im Jahr 2015: 20.400–22.400). Bezogen auf die Zielpopulation von Olaparib (Inzidenz zwischen 5,5–7,5% der Gesamtinzidenz; geschätzter Korrekturfaktor nach Abgleich der zugrunde liegenden 5-Jahres-Überlebensraten 0,48–1,0) hieße das, dass sich innerhalb dieser die 5-Jahres-Prävalenz gegenwärtig und in den nächsten Jahren durchschnittlich um jährlich 0–30 reduziert. Die nachfolgende tabellarische Darstellung stellt die Auswirkungen dieses Trends auf die oben ermittelte Schätzspanne innerhalb der nächsten Jahre dar.

Tabelle 3-4: Entwicklung der geschätzten Prävalenzspanne innerhalb der Zielpopulation

2015	2016	2017	2018	2019	2020
538–1.680	508–1.680	478–1.680	448–1.680	418–1.680	388–1.680

Da die zugrunde liegende Annahme auch die Möglichkeit einer gleichbleibenden Prävalenz berücksichtigt, ändert sich nur die Untergrenze der Schätzspanne; die Spannen werden insgesamt breiter.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-5: 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	ca. 215–672	ca. 192–602

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. 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 wurde die Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung dargestellt und dezidiert beide epidemiologischen Kennzahlen für die Zielpopulation von Patientinnen mit *high-grade* serösen, Platin-sensitiven, rezidierten epithelialen Ovarialkarzinom mit einer *BRCA*-Mutation in Deutschland hergeleitet. Daraus hervorgehend liegt die Prävalenz bei circa **538–1.680** Patientinnen.

Wie aus der Indikation und Fachinformation hervorgeht muss vor Behandlungsbeginn mit Olaparib bei den Patientinnen der Nachweis über eine Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (*breast cancer susceptibility gene*, *BRCA*)-Mutation (Keimbahn oder Tumor) erbracht worden sein (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) [99]. Durch den neuartigen Wirkmechanismus von Olaparib, der spezifisch auf diese molekularbiologische Charakteristik des Tumors ausgerichtet ist, ändert sich die Zielsetzung der genetischen Testung. Während bisher, hauptsächlich gut etabliert in der Indikation Mammakarzinom, eine genetische Testung auf

Basis einer familiären Vorbelastung zur Abklärung eines erhöhten Erkrankungsrisikos stattfindet, erfolgt mit Einführung von Olaparib fortan eine entsprechende Testung beim Ovarialkarzinom auch zur Therapieplanung. Zum jetzigen Zeitpunkt ist die Erstattungssituation für eine solche Testung jedoch noch unklar. Die Abbildung im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) über die Ziffern 11.440 und 11.441 kann nur bei entsprechender familiärer Vorbelastung und im Rahmen der Vorgaben des Gendiagnostikgesetzes erfolgen [100, 101]. Eine Abrechnung über die EBM-Ziffer 11.322 (Gensequenzierung nach Sanger) ist als möglich anzusehen [101]. Jedoch ist in Bezug auf die Versorgungssicherheit mit einer schnellen Verfügbarkeit des Testergebnisses und der Ergebnissicherheit (Sensitivität und Spezifität) sowie der Wirtschaftlichkeit nur die Testung mittels *Next Generation Sequencing* sinnvoll. Hierfür besteht aber zum jetzigen Zeitpunkt keine adäquate EBM-Ziffer. Diese Situation in Kombination mit den technischen Herausforderungen einer komplexen genetischen Analyse zweier sehr großer Gene und der Testung auch an Tumorgewebe stützt die Annahme, dass zu Beginn (unmittelbar nach Markteinführung von Olaparib) nur eine relativ geringe Testrate im Indikationsgebiet zu erwarten ist. Die Angaben aus Tabelle 3-3 beziehen sich jedoch auf eine Testung aller Patientinnen im Indikationsgebiet *high-grade* seröser epithelialer Ovarialkarzinome mit Platin-sensitivem Rezidiv. Aufgrund der neuartigen Konstellation können keine gesicherten Aussagen zu Testraten angegeben werden. Nach Erwartung von AstraZeneca werden sich über die kommenden drei Jahre die Testraten kontinuierlich von ca. 40% in 2015 auf ca. 70% in 2016 und 80% in 2017 steigern. AstraZeneca geht momentan nicht davon aus, dass sich die Testraten über 80% hinaus weiterentwickeln werden. Faktoren hierfür sind zum einen der Anteil an Patientinnen in späteren Therapielinien, die zu höheren Anteilen keine weiteren aktiven Arzneimittelanwendungen erhalten können/wollen. Zum anderen ist die erblich genetische Komponente zu nennen, die dazu führen wird, dass Patientinnen nach Aufklärung eine BRCA-Testung ablehnen, um ihren Familienangehörigen eine weitere Belastung durch ein positives Testergebnis zu ersparen.

Tabelle 3-6: Entwicklung der geschätzten Prävalenzspanne innerhalb der Zielpopulation unter Berücksichtigung der Testraten

2015	2016	2017	2018	2019	2020
(538–1.680)	508–1.680	478–1.680	448–1.680	418–1.680	388–1.680
x 40%:	x 70%:	x 80%:	x 80%	x 80%	x 80%
215–672	355–1.176	382–1.344	358–1.344	334–1.344	310–1.344

Um die GKV-relevante Zielpopulation zu bestimmen, sind von diesen noch abzuziehen:

- Patientinnen unter 18 Jahren; da Olaparib gemäß den Angaben der Fachinformation derzeit nicht für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen indiziert ist. Laut Bevölkerungsberechnung des Statistischen Bundesamtes wären dies derzeit etwa 16% (Bevölkerungsprognose des statistischen Bundesamtes für 2015, [102]). Der durch das RKI bezifferte Altersgradient der Erkrankung lässt jedoch vermuten, dass der Anteil

dieser Altersgruppe an der Inzidenz nicht relevant ist. Daher wird an dieser Stelle keine Reduktion der Patientenzahlen vorgenommen.

- Patientinnen, die nicht im Rahmen der GKV versichert sind; das Bundesministerium für Gesundheit weist in der aktuellen Veröffentlichung von Kennzahlen und Faustformeln zur GKV eine Zahl von 69,86 Mio. Versicherten aus [103]; darunter sind laut Gesundheitsberichterstattung des Bundes 37,00 Mio. Frauen [104]. Angerechnet auf eine weibliche Gesamtbevölkerung von 41,32 Mio. [87] resultiert daraus ein Anteil von knapp 89,55% GKV-Versicherten. Mangels konkreter Zahlen zur Situation bei Patientinnen mit *high-grade* serösem, Platin-sensitivem, rezidiertem epitheliale Ovarialkarzinom und *BRCA*-Mutation wird an dieser Stelle davon ausgegangen, dass dieser Anteil auch hier besteht.

Somit ergibt sich auf Basis der geschätzten 5-Jahres-Prävalenz eine Spanne von **192–602 GKV-Patientinnen** im Jahr 2015 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 3-7 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 3-7: 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 Platin-sensitiven Rezidiv eines <i>BRCA</i> -mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) <i>high-grade</i> serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen)	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen	ca. 192–602
BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene), GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Auswertung der für die Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Resultate aus der Studie 19 in Modul 4 A des vorliegenden Dossiers ergab in der Gesamtschau aller betrachteten patientenrelevanten Endpunkte einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Olaparib in der Anwendung bei erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines *BRCA*-mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) *high-grade* serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen). Keine der durchgeführten Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen ergab einen Anhaltspunkt dafür, dass es innerhalb der so definierten Zielpopulation eine oder mehrere Untergruppen mit abweichendem Zusatznutzen gibt. Somit besteht der ermittelte Zusatznutzen 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. 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.

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 wurden eine orientierende (nicht-systematische) Recherche nach internationalen Leitlinien sowie eine orientierende Recherche nach Fachpublikationen in medizinischen Datenbanken durchgeführt. Zur Darstellung der Epidemiologie wurde hauptsächlich auf die Ergebnisse einer aktuellen Erhebung der AGO [2, 90] und auf den aktuellen Bericht des RKI zur Verbreitung von Krebs in Deutschland [1] zurückgegriffen. Weiterhin wurden Veröffentlichungen aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes, einer Reihe von regionalen und überregionalen Krebsregistern sowie mittels Handsuche identifizierte epidemiologische Publikationen zum Ovarialkarzinom ausgewertet.

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] Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2009/2010. 2013 [Zugriffsdatum: 08.01.2015]; 9. Ausgabe. Verfügbar unter: http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/krebs_in_deutschland_2013.pdf;jsessionid=523002EAA7FE399F9CF7504915AC488C.2_cid290?_blob=publicationFile.
- [2] Pfisterer J, Harter P, Hilpert F, Lamparter C, Kerkmann M, Du Bois A. Daten zur Therapie des Ovarialkarzinoms auf Basis der AGO Qualitätssicherung „QS-OVAR“. Presented in parts at German Cancer Conference 2014. 2014.
- [3] 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. Epub 2006/12/13.
- [4] Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(3):183-203. Epub 2011/04/28.
- [5] 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. *Obstetrics and gynecology*. 2007;109(5):1053-61. Epub 2007/05/02.
- [6] Hennessy BT, Coleman RL, Markman M. Ovarian cancer. *Lancet*. 2009;374(9698):1371-82. Epub 2009/10/02.
- [7] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 1.1 AWMF-Registernummer: 032/035OL. 2013 [Zugriffsdatum: 08.01.2015]. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-035OL1_Maligne_Ovarialtumoren_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-06_1.pdf.
- [8] Hospira. Carboplatin Hospira 10 mg/ml. Fachinformation. Stand: März 2014. 2014.
- [9] Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Hsu FI, Barrett NA, Hong DI, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008;122(3):574-80. Epub 2008/05/27.
- [10] Ledermann JA, Kristeleit RS. Optimal treatment for relapsing ovarian cancer. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010;21 Suppl 7:vii218-22. Epub 2010/10/15.
- [11] Markman M, Kennedy A, Webster K, Elson P, Peterson G, Kulp B, et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(4):1141-45. Epub 1999/11/24.
- [12] McWhinney SR, Goldberg RM, McLeod HL. Platinum neurotoxicity pharmacogenetics. *Mol Cancer Ther*. 2009;8(1):10-6. Epub 2009/01/14.
- [13] Acheson ED, Gardner MJ, Pippard EC, Grime LP. Mortality of two groups of women who manufactured gas masks from chrysotile and crocidolite asbestos: a 40-year follow-up. *British journal of industrial medicine*. 1982;39(4):344-8. Epub 1982/11/01.

- [14] Borgfeldt C, Andolf E. Cancer risk after hospital discharge diagnosis of benign ovarian cysts and endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83(4):395-400. Epub 2004/03/10.
- [15] Heller DS, Gordon RE, Westhoff C, Gerber S. Asbestos exposure and ovarian fiber burden. *American journal of industrial medicine.* 1996;29(5):435-9. Epub 1996/05/01.
- [16] Huncharek M, Geschwind JF, Kupelnick B. Perineal application of cosmetic talc and risk of invasive epithelial ovarian cancer: a meta-analysis of 11,933 subjects from sixteen observational studies. *Anticancer Res.* 2003;23(2C):1955-60. Epub 2003/06/25.
- [17] Magnani C, Ferrante D, Barone-Adesi F, Bertolotti M, Todesco A, Mirabelli D, et al. Cancer risk after cessation of asbestos exposure: a cohort study of Italian asbestos cement workers. *Occupational and environmental medicine.* 2008;65(3):164-70. Epub 2007/08/21.
- [18] Modugno F, Ness RB, Allen GO, Schildkraut JM, Davis FG, Goodman MT. Oral contraceptive use, reproductive history, and risk of epithelial ovarian cancer in women with and without endometriosis. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2004;191(3):733-40. Epub 2004/10/07.
- [19] Newhouse ML, Berry G, Wagner JC. Mortality of factory workers in east London 1933-80. *British journal of industrial medicine.* 1985;42(1):4-11. Epub 1985/01/01.
- [20] Newhouse ML, Berry G, Wagner JC, Turok ME. A study of the mortality of female asbestos workers. *British journal of industrial medicine.* 1972;29(2):134-41. Epub 1972/04/01.
- [21] Pira E, Pelucchi C, Buffoni L, Palmas A, Turbiglio M, Negri E, et al. Cancer mortality in a cohort of asbestos textile workers. *Br J Cancer.* 2005;92(3):580-6. Epub 2005/02/11.
- [22] Chiaffarino F, Parazzini F, Decarli A, Franceschi S, Talamini R, Montella M, et al. Hysterectomy with or without unilateral oophorectomy and risk of ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2005;97(2):318-22. Epub 2005/05/03.
- [23] Fathalla MF. Incessant ovulation--a factor in ovarian neoplasia? *Lancet.* 1971;2(7716):163. Epub 1971/07/17.
- [24] Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Luchini L, Mezzopane R. Hysterectomy, oophorectomy, and subsequent ovarian cancer risk. *Obstetrics and gynecology.* 1993;81(3):363-6. Epub 1993/03/01.
- [25] Salehi F, Dunfield L, Phillips KP, Krewski D, Vanderhyden BC. Risk factors for ovarian cancer: an overview with emphasis on hormonal factors. *Journal of toxicology and environmental health Part B, Critical reviews.* 2008;11(3-4):301-21. Epub 2008/03/28.
- [26] Sueblinvong T, Carney ME. Current understanding of risk factors for ovarian cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2009;10(1-2):67-81. Epub 2009/07/16.
- [27] Gayther SA, Pharoah PD. The inherited genetics of ovarian and endometrial cancer. *Current opinion in genetics & development.* 2010;20(3):231-8. Epub 2010/05/12.
- [28] 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. Epub 2007/12/12.
- [29] Meindl A, Hahnen E, Arnold N. Genetik des familiären Brust- und Eierstockkrebses. Vorerst relevante Genmutationen. *Gynäkologe.* 2014;47:735-40. Epub 03. Oktober 2014.

- [30] Wittekind C, Oberschmid B. TNM-Klassifikation maligner Tumoren 2010. *Der Pathologe*. 2010;31(5):333-8.
- [31] Prat J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2014;124(1):1-5.
- [32] Goodman MT, Howe HL. Descriptive epidemiology of ovarian cancer in the United States, 1992-1997. *Cancer*. 2003;97(10 Suppl):2615-30. Epub 2003/05/07.
- [33] 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. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24 Suppl 6:vi24-32. Epub 2013/10/23.
- [34] 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.
- [35] Darb-Esfahani S, Denkert C, Dietel M. Aktuelle Aspekte zur Tumorigenese und Ätiologie. *Onkologe*. 2014;20:642-9. Epub 25. Juni 2014.
- [36] Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of epithelial ovarian cancer. A national clinical guideline. 2013 [Zugriffsdatum: 08.01.2015]; (135). Verfügbar unter: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign135.pdf>.
- [37] Antila R, Jalkanen J, Heikinheimo O. Comparison of secondary and primary ovarian malignancies reveals differences in their pre- and perioperative characteristics. *Gynecol Oncol*. 2006;101(1):97-101. Epub 2005/11/10.
- [38] de Waal YR, Thomas CM, Oei AL, Sweep FC, Massuger LF. Secondary ovarian malignancies: frequency, origin, and characteristics. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19(7):1160-5. Epub 2009/10/14.
- [39] Skirnisdottir I, Garmo H, Holmberg L. Non-genital tract metastases to the ovaries presented as ovarian tumors in Sweden 1990-2003: occurrence, origin and survival compared to ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2007;105(1):166-71. Epub 2006/12/23.
- [40] Lataifeh I, Marsden DE, Robertson G, Gebiski V, Hacker NF. Presenting symptoms of epithelial ovarian cancer. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 2005;45(3):211-4. Epub 2005/05/21.
- [41] Ferrell B, Smith SL, Cullinane CA, Melancon C. Psychological well being and quality of life in ovarian cancer survivors. *Cancer*. 2003;98(5):1061-71. Epub 2003/08/28.
- [42] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). Patientenleitlinie Eierstockkrebs - Ein Ratgeber für Patientinnen. 2014 [Zugriffsdatum: 02.01.2015]. Verfügbar unter: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/Patientenleitlinie_Eierstockkrebs.pdf.
- [43] Chase DM, Wenzel L. Health-related quality of life in ovarian cancer patients and its impact on clinical management. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2011;11(4):421-31. Epub 2011/08/13.
- [44] Mahner S, Trillsch F, Harter P, Hilpert F, Pfisterer J, Du Bois A, et al. Moderne Therapieoptionen beim Ovarialkarzinom. 2013 [Zugriffsdatum: 08.01.2015]. Verfügbar unter: http://cme.medlearning.de/onkologie_heute/ovarialkarzinom/pdf/CME_gesamt.pdf.
- [45] Die blauen Ratgeber (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe). Krebs der Gebärmutter und Eierstöcke - Antworten. Hilfen. Perspektiven. 2013 [Zugriffsdatum: 08.01.2015]. Verfügbar unter:

- http://www.krebshilfe.de/fileadmin/Inhalte/Downloads/PDFs/Blaue_Ratgeber/003_0053.pdf.
- [46] 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.
- [47] du Bois A, Lück H-J, Meier W, Adams H-P, Möbus V, Costa S, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(17):1320-9.
- [48] Colombo N, Peiretti M, Parma G, Lapresa M, Mancari R, Carinelli S, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010;21 Suppl 5:v23-30. Epub 2010/06/29.
- [49] Roche Registration Limited. Avastin®. Fachinformation. Stand: März 2015. 2015.
- [50] Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(17):2039-45. Epub 2012/04/25.
- [51] Gronlund B, Hogdall C, Hansen HH, Engelholm SA. Results of reinduction therapy with paclitaxel and carboplatin in recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2001;83(1):128-34. Epub 2001/10/05.
- [52] Rose PG, Fusco N, Fluellen L, Rodriguez M. Second-line therapy with paclitaxel and carboplatin for recurrent disease following first-line therapy with paclitaxel and platinum in ovarian or peritoneal carcinoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998;16(4):1494-7. Epub 1998/04/29.
- [53] McGuire Wr, Markman M. Primary ovarian cancer chemotherapy: current standards of care. *British journal of cancer*. 2003;89:S3-S8.
- [54] McKeage MJ. Comparative adverse effect profiles of platinum drugs. *Drug safety*. 1995;13(4):228-44.
- [55] medac. Cisplatin 0,5 mg/ml Lösung medac. Fachinformation. Stand: Januar 2014. 2014.
- [56] Rabik CA, Dolan ME. Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents. *Cancer treatment reviews*. 2007;33(1):9-23.
- [57] 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. Epub 1992/11/01.
- [58] Neijt JP, ten Bokkel Huinink WW, van der Burg ME, van Oosterom AT, Willemsse PH, Vermorken JB, et al. Long-term survival in ovarian cancer. Mature data from The Netherlands Joint Study Group for Ovarian Cancer. *Eur J Cancer*. 1991;27(11):1367-72. Epub 1991/01/01.
- [59] Omura GA, Brady MF, Homesley HD, Yordan E, Major FJ, Buchsbaum HJ, et al. Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience. *Journal of clinical oncology: official*

- journal of the American Society of Clinical Oncology. 1991;9(7):1138-50. Epub 1991/07/01.
- [60] Thigpen T, Brady MF, Omura GA, Creasman WT, McGuire WP, Hoskins WJ, et al. Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma. The Gynecologic Oncology Group experience. *Cancer*. 1993;71(2 Suppl):606-14. Epub 1993/01/15.
- [61] van Houwelingen JC, ten Bokkel Huinink WW, van der Burg ME, van Oosterom AT, Neijt JP. Predictability of the survival of patients with advanced ovarian cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1989;7(6):769-73. Epub 1989/06/01.
- [62] 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. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2006;95 Suppl 1:S161-92. Epub 2006/12/13.
- [63] Pal T, Permut-Wey J, Betts JA, Krischer JP, Fiorica J, Arango H, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer*. 2005;104(12):2807-16. Epub 2005/11/15.
- [64] Alsop K, Fereday S, Meldrum C, deFazio A, Emmanuel C, George J, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(21):2654-63. Epub 2012/06/20.
- [65] du Bois A, Floquet A, Kim JW, Rau J, del Campo JM, Friedlander M, et al. Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(30):3374-82. Epub 2014/09/17.
- [66] Harter P, Johnson T, Berton-Rigaud D, Park SY, Friedlander M, del Campo JM, et al. IGCSM-0971 OVARY: BRCA1/2 Mutations associated with Progression Free Survival in Ovarian Cancer Patients who received Pazopanib or Placebo in the AGO-OVAR16 Study. 15th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society; November 2014; Melbourne, Australia 2014. S. 40-1.
- [67] 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. *American journal of human genetics*. 2003;72(5):1117-30. Epub 2003/04/05.
- [68] Couch FJ, Wang X, McGuffog L, Lee A, Olswold C, Kuchenbaecker KB, et al. Genome-wide association study in BRCA1 mutation carriers identifies novel loci associated with breast and ovarian cancer risk. *PLoS genetics*. 2013;9(3):e1003212. Epub 2013/04/02.
- [69] Kirchhoff T, Gaudet MM, Antoniou AC, McGuffog L, Humphreys MK, Dunning AM, et al. Breast cancer risk and 6q22.33: combined results from Breast Cancer Association Consortium and Consortium of Investigators on Modifiers of BRCA1/2. *PLoS ONE*. 2012;7(6):e35706. Epub 2012/07/07.
- [70] Stevens KN, Wang X, Fredericksen Z, Pankratz VS, Greene MH, Andrulis IL, et al. Evaluation of chromosome 6p22 as a breast cancer risk modifier locus in a follow-up study of BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;136(1):295-302. Epub 2012/09/27.

- [71] Farmer H, McCabe N, Lord CJ, Tutt AN, Johnson DA, Richardson TB, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature*. 2005;434(7035):917-21. Epub 2005/04/15.
- [72] Venkitaraman AR. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell*. 2002;108(2):171-82.
- [73] Gudmundsdottir K, Ashworth A. The roles of BRCA1 and BRCA2 and associated proteins in the maintenance of genomic stability. *Oncogene*. 2006;25(43):5864-74. Epub 2006/09/26.
- [74] McCabe N, Turner NC, Lord CJ, Kluzek K, Bialkowska A, Swift S, et al. Deficiency in the repair of DNA damage by homologous recombination and sensitivity to poly(ADP-ribose) polymerase inhibition. *Cancer Res*. 2006;66(16):8109-15. Epub 2006/08/17.
- [75] Lafarge S, Sylvain V, Ferrara M, Bignon YJ. Inhibition of BRCA1 leads to increased chemoresistance to microtubule-interfering agents, an effect that involves the JNK pathway. *Oncogene*. 2001;20(45):6597-606. Epub 2001/10/20.
- [76] Quinn JE, Kennedy RD, Mullan PB, Gilmore PM, Carty M, Johnston PG, et al. BRCA1 functions as a differential modulator of chemotherapy-induced apoptosis. *Cancer Res*. 2003;63(19):6221-8. Epub 2003/10/16.
- [77] Hennessy BT, Timms KM, Carey MS, Gutin A, Meyer LA, Flake DD, 2nd, et al. Somatic mutations in BRCA1 and BRCA2 could expand the number of patients that benefit from poly (ADP ribose) polymerase inhibitors in ovarian cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(22):3570-6. Epub 2010/07/08.
- [78] Dann RB, DeLoia JA, Timms KM, Zorn KK, Potter J, Flake DD, 2nd, et al. BRCA1/2 mutations and expression: response to platinum chemotherapy in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2012;125(3):677-82. Epub 2012/03/13.
- [79] Guha M. PARP inhibitors stumble in breast cancer. *Nat Biotechnol*. 2011;29(5):373-4.
- [80] Helleday T. The underlying mechanism for the PARP and BRCA synthetic lethality: clearing up the misunderstandings. *Mol Oncol*. 2011;5(4):387-93. Epub 2011/08/09.
- [81] Murai J, Huang SY, Das BB, Renaud A, Zhang Y, Doroshow JH, et al. Trapping of PARP1 and PARP2 by Clinical PARP Inhibitors. *Cancer Res*. 2012;72(21):5588-99. Epub 2012/11/03.
- [82] Europäische Gemeinschaft. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (ABl. L 18 vom 22.1.2000, S. 1). Geändert durch Verordnung (EG) Nr. 596/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Juni 2009. 2009 [Zugriffsdatum: 08.01.2015]; ABl. L 18. Verfügbar unter: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141_cons-2009-07/reg_2000_141_cons-2009-07_de.pdf.
- [83] Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Public summary of opinion on orphan designation - Olaparib for the treatment of ovarian cancer. 2014 [Zugriffsdatum: 08.01.2015]; (EMA/COMP/510787/2007 Rev.2). Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006206.pdf.
- [84] Kommission der Europäischen Gemeinschaften. Entscheidung der Kommission vom 6-XII-2007 über die Ausweisung des Arzneimittels "Olaparib" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments

- und des Rates. 2007 [Zugriffsdatum: 16.01.2015]. Verfügbar unter: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2007/2007120635629/dec_35629_de.pdf.
- [85] Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation - Lynparza (olaparib) for the treatment of ovarian cancer. 2015 [Zugriffsdatum: 20.01.2015]; (EMA/COMP/685740/2014). Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_review/2015/01/WC500180513.pdf.
- [86] Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 16.12.2014 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Lynparza - Olaparib" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2014 [Zugriffsdatum: 16.01.2015]. Verfügbar unter: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h959.htm>.
- [87] Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 - Bevölkerungsstand 30.09.2014. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 2014 [Zugriffsdatum 24.04.2015]; Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
- [88] Sehouli J, Lichtenegger W, Hauptmann S, Dietel M. Therapie von Borderline-Tumoren des Ovars. Frauenarzt. 2002;43(10):1202-7.
- [89] du Bois A, Rochon J, Lamparter C, Pfisterer J. Das Qualitätssicherungsprogramm der AGO Organkommission OVAR (QS-OVAR): Versorgungsstruktur und Realität in Deutschland 2001. Zentralblatt für Gynäkologie. 2005;127(01):9-17.
- [90] Pfisterer J, Harter P, Hilpert F, Lamparter C, Kerkmann M, Du Bois A. Zusatzauswertung zur Therapie des Ovarialkarzinoms auf Basis der AGO Qualitätssicherung „QS-OVAR“. 2015.
- [91] Tan DS, Rothermundt C, Thomas K, Bancroft E, Eeles R, Shanley S, et al. "BRCAness" syndrome in ovarian cancer: a case-control study describing the clinical features and outcome of patients with epithelial ovarian cancer associated with BRCA1 and BRCA2 mutations. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(34):5530-6. Epub 2008/10/29.
- [92] Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. Lancet Oncology. 2014;15(8):852-61.
- [93] Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO, Poole C, Mathijssen RH, Sonke GS, et al. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. The Lancet Oncology. 2015;16(1):87-97. Epub 2014/12/08.
- [94] Anonym. Ovarian cancer, five-year stage-specific relative survival rates (2004-2008). J Natl Cancer Inst. 2011;103(17):1287. Epub 2011/08/20.
- [95] 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. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2012;23(10):2605-12. Epub 2012/08/23.

- [96] Tumorregister München. Tumorstatistik: Überleben - C56: Ovarialtumor [aktualisiert 25.03.2014]. 2014. Verfügbar unter: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C56_G.pdf.
- [97] Sun C, Li N, Ding D, Weng D, Meng L, Chen G, et al. The role of BRCA status on the prognosis of patients with epithelial ovarian cancer: a systematic review of the literature with a meta-analysis. PLoS ONE. 2014;9(5):e95285. Epub 2014/05/03.
- [98] Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, Sadetzki S, Ramus SJ, Karlan BY, et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. Jama. 2012;307(4):382-90. Epub 2012/01/26.
- [99] AstraZeneca AB. Lynparza™ 50 mg Hartkapseln. Fachinformation. Stand: Dezember 2014. 2014.
- [100] Bundesministerium der Justiz. Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz - GenDG), Stand: Geändert durch Art. 2 Abs. 31 u. Art. 4 Abs. 18 G v. 7.8.2013 I 3154. 2009 [Zugriffsdatum: 25.01.2015]. Verfügbar unter: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/gendg/gesamt.pdf>.
- [101] Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) für ärztliche Leistungen. Stand: 2/2015 [Online-Datenquelle]. Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2014 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_2_Quartal_2015.pdf.
- [102] Statistisches Bundesamt. 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. Zahlen für 2015 berechnet nach Variante G1-L2-W1 (relativ alte Bevölkerung). 2015 [20.05.2015]; Verfügbar unter: <http://www.destatis.de/bevoelkerungspyramide/>.
- [103] Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - KF15Bund, Stand: März 2015. 2015 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Maerz_2015.pdf.
- [104] Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht, Kassenart, Versichertengruppe. 2014 [Zugriffsdatum: 11.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=11833647&nummer=249&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=61695219.

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, so dass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3.1). 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.

Die Auswertung der für die Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Resultate aus der Studie 19 in Modul 4 A des vorliegenden Dossiers ergab in der Gesamtschau aller betrachteten patientenrelevanten Endpunkte einen beträchtlichen Zusatznutzen von Olaparib in der Anwendung bei erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines *BRCA*-mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) *high-grade* serösen epithelialen

Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platinbasierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen). Keine der durchgeführten Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen ergab einen Anhaltspunkt dafür, dass es innerhalb der so definierten Zielpopulation eine oder mehrere Untergruppen mit abweichendem Zusatznutzen gibt. Somit besteht der ermittelte Zusatznutzen für die gesamte in Abschnitt 3.2.4 ermittelte Zahl der GKV-Patientinnen in der Zielpopulation ohne Einschränkung.

Tabelle 3-8: 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)
Olaparib	Erwachsene Patientinnen mit einem Platinsensitiven Rezidiv eines <i>BRCA</i> -mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) <i>high-grade</i> serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platinbasierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen)	kontinuierlich	365	1
<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. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene).</i></p>				

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

Gemäß Empfehlung der aktuellen Fachinformation [1] ist eine Behandlung mit Olaparib (Lynparza™) bei Patientinnen spätestens 8 Wochen nach ihrer letzten Dosis der Platinbasierten Therapie zu beginnen und bis zur Progression der Grunderkrankung fortzuführen. Eine Schätzzahl für die durchschnittliche Zeit bis zum Eintreten eines Progresses bei Patientinnen der Zielpopulation unter Olaparib-Behandlung liegt zum Zeitpunkt der

Dossiererstellung nur aus den Resultaten der Zulassungsstudie D0810C00019 (Studie 19) vor. Hier lag die mediane Zeit des progressionsfreien Überlebens zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts im Olaparib-Arm bei 11,2 Monaten (vgl. auch Modul 4A des vorliegenden Dossiers). Da zum genannten Zeitpunkt allerdings erst 35,1% dieser Patientinnen ein Progressionsereignis hatten, wird der Medianwert noch ansteigen, bis dies bei 50% der Fall war. Es besteht also aus den verfügbaren Informationen kein Anlass zur Vermutung, dass eine Behandlung mit Olaparib regelhaft kürzer als ein Jahr dauern wird; vielmehr relative Sicherheit, dass die mediane Behandlungsdauer länger als ein Jahr betragen wird. Über die tatsächliche Länge der Behandlung gibt es allerdings zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nicht genügend belastbare Informationen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gilt gemäß § 35a 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 und damit in den Abschnitten 3.3.1; 3.3.2; 3.3.3; 3.3.4 sowie 3.3.5 folglich keine Angaben zu Kosten einer zVT [2].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: 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)
Olaparib	Erwachsene 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, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen)	kontinuierlich	365
<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><i>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene).</i></p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d.h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrundeliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. 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 3-10: Jahresdurchschnittsverbrauch 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)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Olaparib	Erwachsene 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, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen)	365	400 mg (8 Kapseln) bid; entspr. 800 mg (16 Kapseln)	13,04 Packungen Lynparza à 4x112 Kapseln, entspr. je 28 Tagesdosen
bid: zweimal täglich, <i>BRCA</i> : Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene), DDD: Defined Daily Dose, entspr.: entspricht.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Gemäß Vorgabe der aktuellen Fachinformation [1] beträgt die empfohlene Olaparib-Dosis 400 mg (acht Kapseln) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 800 mg (16 Kapseln). Bei einer Packungsgröße von 448 (4x112) Kapseln (28-Tage-Dosis) entspricht der Jahresdurchschnittsverbrauch somit 13,04 Packungen pro Patientin. Eine offizielle Angabe zur DDD von Olaparib durch das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) liegt zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nicht vor.

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

Geben Sie in Tabelle 3-11 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 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.

Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Olaparib	8.637,22 €Packung (4x112 Kapseln)	8.145,45 €Packung (4x112 Kapseln)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Preis für eine Packung (4x112 Kapseln) Lynparza errechnet sich aus dem Apothekenverkaufspreis gemäß Lauer-Taxe (8.637,22 €), abzüglich:

- Herstellerrabatt gemäß Absatz 1 § 130a SGB V (Stand: Januar 2015):
7% des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens (7.000 €) → **490,- €**
- Apothekenrabatt gemäß Absatz 1 § 130 SGB V (Stand: Januar 2015): **1,77 €**

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation 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 den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 Fach- oder Gebrauchsinformation 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 3.1). 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 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (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
Olaparib	Erwachsene 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, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen)	Untersuchung des großen Blutbilds	bei Behandlungsbeginn und nachfolgende monatliche Kontrolle für die ersten 12 Behandlungsmonate sowie danach in periodischen Abständen	13
<i>BRCA</i> : Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene), GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Olaparib: Vor Behandlungsbeginn mit Lynparza muss bei den Patientinnen der Nachweis über eine Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (*breast cancer susceptibility gene*, *BRCA*)-Mutation (Keimbahn oder Tumor) erbracht worden sein (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) [1]. Dieser Abschnitt aus der Fachinformation definiert klar, dass „vor Behandlungsbeginn“ ein entsprechender Nachweis zu erfolgen hat. Damit ist die genetische Testung an Blut oder Tumorgewebe nicht als *notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV* für den Therapiezeitraum zu definieren. Eine entsprechende Testung verursacht zudem keinen regelhaften Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da auch für die in diesem Dossier zu bewertende Indikation für eine qualitätsgesicherte Anwendung zu beiden Therapieoptionen ein genetisches Testergebnis vorliegen muss.

Damit einzige gemäß Fachinformation von Lynparza™ regelhaft erforderliche und zu Lasten der GKV abrechenbare zusätzliche Leistung ist die Erstellung eines großen Blutbilds zu Beginn der Behandlung sowie nachfolgend als monatliche Kontrolle während der ersten zwölf Behandlungsmonate [1]. Diese wird erforderlich, da bei Patientinnen, die mit Olaparib behandelt wurden, über hämatologische Toxizitäten berichtet wurde. Da die Patientinnen der Zielpopulation sämtlich vor Beginn der Erhaltungstherapie mit Olaparib eine zytotoxische Chemotherapie erhalten haben, ist es somit erforderlich, sicherzustellen, dass sie sich von den durch diese verursachten hämatologischen Toxizitäten erholt haben (die Spiegel von Hämoglobin, Thrombozyten und der Neutrophilen sollten im Normalbereich liegen bzw. Grad 1 gemäß der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) aufweisen). Die nachfolgenden regelmäßigen Kontrollen werden empfohlen, um klinisch signifikante Veränderungen dieser Parameter während der Behandlung beobachten zu können [1].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 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 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Untersuchung des großen Blutbilds (EBM 32122)	1,10 €

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

Kosten für die Erstellung des mechanisierten vollständigen Blutstatus gemäß EBM 32122 (enthaltend die Leistungen der Ziffern 32035, 32036, 32037, 32038, 32039, 32047, 32051, 32120, 32121 und 32125), veröffentlicht durch die Kassenärztliche Bundesvereinigung [3].

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-5 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-7 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

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	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Olaparib	Erwachsene 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, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen)	Untersuchung des großen Blutbilds	14,30 €	2.745,60– 8.608,60 €
BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene), GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 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 die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-7) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Olaparib	Erwachsene 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, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen)	8.145,45 €x 13,04 + 14,30 € =106.230,97 €	106.230,97 €x (192–602) =20.396.346,24–63.951.043,94 €
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5 , sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-7 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p><i>BRCA</i>: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene), GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.</p>			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Versorgungsanteile

Da es sich mit Olaparib um den ersten Wirkstoff einer neuen Wirkstoffklasse mit einem völlig neuen Therapieansatz handelt und, wie in Abschnitt 3.1.2 beschrieben, keine weitere Therapieoption für diese spezifische Patientenpopulation verfügbar ist, kann davon ausgegangen werden, dass ein Großteil der Patientinnen mit Olaparib behandelt werden. Eine genaue Spezifizierung kann jedoch nicht abgeleitet werden.

Kontraindikationen

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

- Patientinnen mit mäßig (Kreatinin-Clearance <50 ml/min) oder stark (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion. Eine Anwendung in diesen Fällen wird nicht empfohlen und sollte nur stattfinden, wenn der Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt.
- Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion (Serum-Bilirubin höher als das 1,5-fache des oberen Normwerts). Eine Anwendung in diesen Fällen wird nicht empfohlen.
- Patientinnen mit einer oder mehrerer Überempfindlichkeit(en) gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Patientinnen während der Schwangerschaft bzw. im gebärfähigen Alter, die während der Therapie kein zuverlässiges Verhütungsmittel verwenden.

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. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall oder Anämie), 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, und für die eine zusätzliche onkologische Therapie empfohlen wird.
- Patientinnen, die neue oder sich verschlechternde Atemwegssymptome wie Dyspnoe, Husten und Fieber entwickeln, oder bei denen eine radiologische Anomalie auftritt.

Für keine der aufgezählten Therapiesituationen gibt es aus der Zulassungsstudie 19 belastbare Informationen, die zur Ermittlung einer Schätzzahl hinsichtlich der durchschnittlichen Häufigkeit ihres Auftretens innerhalb der gesamten Zielpopulation herangezogen werden können. Zirka 5% der Patientinnen brach innerhalb der Studie die Therapie aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen ab [4]. Eine Unsicherheit bezüglich dieses Anteils ergibt sich aus der Übertragbarkeit dieser Werte aus einem Studienkontext in den allgemeinen Versorgungsalltag.

Patientenpräferenzen

Wie unter dem ersten Punkt aufgeführt, ist Olaparib der erste Wirkstoff einer neuen Wirkstoffklasse. Daher können keine validen Informationen zu möglichen Patientenpräferenzen getroffen werden.

Ambulanter Versorgungsbereich

Aufgrund der Indikation einer späteren Therapielinie und der oralen Darreichungsform von Olaparib ist davon auszugehen, dass der Großteil der Patientinnen im ambulanten Sektor versorgt werden 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 weite Spanne hinausgehen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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. 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 (<http://www.lauer-fischer.de>) entnommen und die für die GKV entstehenden Kosten wurden unter Berücksichtigung der anzuwendenden Rabatte (Herstellerrabatt und Apothekenrabatt gemäß § 130a Absatz 1 SGB V; <http://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/130a.html> bzw. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V zwischen GKV-Spitzenverband und Deutschem Apothekerverband vom 20. Juli 2013 [5]) berechnet. Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM)-Katalog [3] entnommen.

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. Lynparza™ 50 mg Hartkapseln. Fachinformation. Stand: Dezember 2014. 2014.
- [2] G-BA. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Stand: 16. April 2015). 2015 [Zugriffsdatum: 28.05.2015]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
- [3] Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) für ärztliche Leistungen. Stand: 2/2015 [Online-Datenquelle]. Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2014 [Zugriffsdatum: 17.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_2_Quartal_2015.pdf.
- [4] AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Phase II randomised, double blind, multicentre study to assess the efficacy of AZD2281 in the treatment of patients with platinum sensitive serous ovarian cancer following treatment with two or more platinum containing regimens - Clinical Study Report. D0810C00019 Clinical Study Report. 2013.
- [5] GKV-Spitzenverband und Deutscher Apothekerverband e.V. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20. Juli 2013 zwischen dem Spitzenverband Bund der Krankenkasse, Berlin und dem Deutschen Apothekerverband. Berlin, 2013.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation 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.

Laut Fachinformation [1] ist LynparzaTM als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines *BRCA*-mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) *high-grade* serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen), angezeigt.

Vor Behandlungsbeginn mit LynparzaTM muss bei den Patientinnen der Nachweis über eine Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (*breast cancer susceptibility gene*, *BRCA*)-Mutation (Keimbahn oder Tumor) erbracht worden sein. Der *BRCA*-Mutationsstatus sollte von einem erfahrenen Labor mittels einer validierten Testmethode festgestellt werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) [1].

Modul 4A des vorliegenden Dossiers stellt deutlich den Zusatznutzen von Olaparib in der Behandlung von Patientinnen mit einer seltenen und sehr schweren Erkrankung dar. Mit der momentanen Erstattungssituation zu *Companion Diagnostics* im stationären und ambulanten Sektor bestehen jedoch große Hürden 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 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 einer schnellen Verfügbarkeit des Testergebnisses, der Ergebnissicherheit (Sensitivität und Spezifität) sowie der Wirtschaftlichkeit ist nur die Testung mittels *Next Generation Sequencing* (NGS) sinnvoll. Um einer Versorgungslücke vorzubeugen ist es erforderlich, dass der Einheitliche Bewertungsmaßstab zeitnah angepasst wird. Es wird eine abrechnungsfähige GOP für das NGS zur Feststellung einer *BRCA*-Mutation im Rahmen der Therapieplanung beim Ovarialkarzinom benötigt.

Die Fachinformation [1] nennt die folgenden weiteren Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung und führt im Detail aus:

„[...]“

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.

Vor Behandlungsbeginn mit Lynparza muss bei den Patientinnen der Nachweis über eine Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (breast cancer susceptibility gene, *BRCA*)-Mutation (Keimbahn oder Tumor) erbracht worden sein. Der *BRCA*-Mutationsstatus sollte von einem erfahrenen Labor mittels einer validierten Testmethode festgestellt werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Für Patientinnen mit somatisch *BRCA*-mutierten Tumoren liegen begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Für Patientinnen mit *BRCA*-Mutationen sollte eine genetische Beratung gemäß den nationalen Vorschriften durchgeführt werden.

Dosierung

Die empfohlene Lynparza-Dosis beträgt 400 mg (acht Kapseln) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 800 mg.

Die Patientinnen sollten die Behandlung mit Lynparza spätestens 8 Wochen nach ihrer letzten Dosis der Platin-basierten Therapie beginnen.

Es wird empfohlen, die Behandlung bis zur Progression der Grunderkrankung fortzuführen. Für eine Weiterbehandlung mit Lynparza nach einem erneut aufgetretenen Rezidiv liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Vergessene Dosis

Wenn eine Patientin die Einnahme einer Lynparza-Dosis vergessen hat, sollte sie ihre nächste normale Dosis zur geplanten Zeit einnehmen.

Dosisanpassungen

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

Es wird empfohlen, die Dosis auf 200 mg zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 400 mg) zu reduzieren.

Wenn eine weitere finale Dosisreduktion erforderlich ist, kann eine Reduzierung auf 100 mg zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 200 mg) in Betracht gezogen werden.

Ältere Patientinnen

Bei älteren Patientinnen ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Es liegen begrenzte klinische Daten für Patientinnen im Alter ab 75 Jahren vor.

Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Wirkung einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Lynparza-Exposition wurde nicht untersucht. Lynparza kann Patientinnen mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance >50 ml/min) gegeben werden.

Es liegen begrenzte Daten für Patientinnen mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <50 ml/min) oder stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) vor; Sicherheit und Wirksamkeit sind nicht nachgewiesen. Daher wird Lynparza für die Anwendung bei Patientinnen mit diesen Einschränkungen der Nierenfunktion nicht empfohlen.

Lynparza darf bei Patientinnen mit mäßig oder stark eingeschränkter Nierenfunktion nur angewendet werden, wenn der Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt. Die Patientin sollte hinsichtlich Nierenfunktion und Nebenwirkungen sorgfältig überwacht werden.

Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion

Die Wirkung einer eingeschränkten Leberfunktion auf die Lynparza-Exposition wurde nicht untersucht. Deshalb wird Lynparza für die Anwendung bei Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion (Serum-Bilirubin höher als das 1,5-fache des oberen Normwerts) nicht empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit nicht nachgewiesen worden sind.

Patientinnen nicht kaukasischer Abstammung

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

Patientinnen mit Performance-Status 2 bis 4

Für Patientinnen mit Performance-Status 2 bis 4 liegen sehr begrenzte klinische Daten vor.

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.

Aufgrund der Auswirkung der Nahrungsaufnahme auf die Olaparib-Resorption sollten Patientinnen Lynparza mindestens eine Stunde nach einer Mahlzeit einnehmen und danach möglichst weitere 2 Stunden lang nichts essen.

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 Patientinnen, die mit Olaparib 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. 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 im Normalbereich liegen bzw. 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.

Sollte eine Patientin 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, wird eine Analyse des Knochenmarks und/oder eine zytogenetische Blutanalyse empfohlen.

Myelodysplastisches Syndrom/Akute myeloische Leukämie

Bei einer kleinen Anzahl von Patientinnen, die Lynparza allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegen Krebserkrankungen erhielten, wurden myelodysplastisches Syndrom/akute myeloische Leukämie (MDS/AML) berichtet; die Mehrheit der Fälle verlief tödlich. Bei den Patientinnen, die MDS/AML entwickelten, betrug die Therapiedauer mit Olaparib zwischen <6 Monaten und >2 Jahren. Diese Fälle waren typisch für sekundäres MDS/Krebstherapie-induzierte AML. Bei allen Patientinnen lagen Faktoren vor, die potenziell zur Entwicklung von MDS/AML beigetragen haben können; die Mehrheit der Fälle trat bei Trägerinnen der *gBRCA*-Mutation auf und einige der Patientinnen hatten eine vorangegangene Krebserkrankung oder eine Knochenmarksdysplasie in der Vorgeschichte. Alle Patientinnen hatten zuvor Platin-basierte Chemotherapien erhalten, und viele Patientinnen hatten auch andere DNA-schädigende Substanzen sowie Strahlentherapie erhalten. Wenn MDS und/oder AML während einer Therapie mit Lynparza festgestellt

werden, sollten die Patientinnen entsprechend behandelt werden. Wenn eine zusätzliche onkologische Therapie empfohlen wird, sollte Lynparza abgesetzt werden und nicht in Kombination mit einer anderen onkologischen Therapie angewendet werden.

Pneumonitis

Über Pneumonitis wurde bei einer kleinen Anzahl von Patientinnen berichtet, die Olaparib erhielten, und einige Fälle verliefen tödlich. Die Berichte über Pneumonitis hatten kein konsistentes klinisches Muster und wurden überlagert von einer Reihe anderer prädisponierender Faktoren (Krebs und/oder Metastasen in der Lunge, zugrunde liegende Lungenerkrankung, Rauchen in der Vorgeschichte, und/oder vorherige Chemotherapie und Strahlentherapie). Wenn Patientinnen neue oder sich verschlechternde Atemwegssymptome wie Dyspnoe, Husten und Fieber entwickeln, oder wenn eine radiologische Anomalie auftritt, sollte die Behandlung mit Lynparza unterbrochen und eine unverzügliche Untersuchung eingeleitet werden. Bei einer bestätigten Pneumonitis, sollte Lynparza abgesetzt und die Patientin entsprechend behandelt werden.

Embryo-fetale Toxizität

Aufgrund seines Wirkmechanismus (PARP-Inhibition) kann Olaparib 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 400 mg erwartet werden, negative Auswirkungen auf das embryo-fetale Überleben hat und schwere Missbildungen beim Fetus verursacht.

Schwangerschaft/Empfängnisverhütung

Lynparza sollte während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Therapie kein zuverlässiges Verhütungsmittel verwenden, nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation). Die Verhütungsmittel sind noch 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis von Lynparza anzuwenden.

Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Olaparib und starken CYP3A-Induktoren oder -Inhibitoren sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Falls eine Patientin, die bereits Olaparib erhält, die Behandlung mit einem CYP3A-Inhibitor oder P-gp-Inhibitor benötigt, wird eine sorgfältige Überwachung der mit Olaparib assoziierten Nebenwirkungen und die Behandlung dieser Ereignisse gemäß Dosisreduktionsstrategie empfohlen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen [gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation]

Formale Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nicht durchgeführt.

Pharmakodynamische Interaktionen

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 anderen onkologischen Arzneimitteln geeignet.

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

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Olaparib

CYP3A4/5 sind die Isoenzyme, die hauptsächlich für die metabolische Clearance von Olaparib verantwortlich sind. Klinische Studien zur Evaluation der Auswirkung von bekannten CYP3A-Inhibitoren und -Induktoren wurden nicht durchgeführt. Daher wird empfohlen, die Anwendung bekannter starker Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Telithromycin, Clarithromycin, verstärkte Proteaseinhibitoren, Indinavir, Saquinavir, Nelfinavir, Boceprevir, Telaprevir) oder Induktoren (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentine, Carbamazepin, Nevirapin und Johanniskraut) dieser Isoenzyme zusammen mit Olaparib zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

In vitro ist Olaparib ein Substrat für den Efflux-Transporter P-gp. Klinische Studien zur Evaluierung der Auswirkung von bekannten P-gp-Inhibitoren und -Induktoren wurden nicht durchgeführt.

Auswirkungen von Olaparib auf andere Arzneimittel

Olaparib kann CYP3A4 *in vitro* hemmen, und es ist nicht auszuschließen, dass Olaparib die Exposition von Substraten dieses Enzyms *in vivo* erhöhen kann. Daher ist bei der Kombination von Substraten von CYP3A4 und Olaparib Vorsicht geboten, insbesondere bei solchen mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Simvastatin, Cisaprid, Ciclosporin, Mutterkornalkaloide, Fentanyl, Pimozid, Sirolimus, Tacrolimus und Quetiapin).

Das Potenzial von Olaparib zur Induktion von CYP3A, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 und P-gp ist nicht bekannt, und es ist nicht auszuschließen, dass Olaparib bei gleichzeitiger Anwendung die Exposition von Substraten dieser Stoffwechsellzyme und Transportproteine reduzieren kann. Die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Olaparib verringert sein (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.6 der Fachinformation).

In vitro kann Olaparib ein Inhibitor von P-gp sein. Olaparib ist ein Inhibitor von BRCP, OATP1B1, OCT1 und OCT2. Es ist nicht auszuschließen, dass Olaparib die Exposition von Substraten des P-gp (z. B. Statine, Digoxin, Dabigatran, Colchicin), BRCP (z. B. Methotrexat, Rosuvastatin und Sulfasalazin), OATP1B1 (z. B. Bosentan, Glibenclamid, Repaglinid, Statine

und Valsartan), OCT1 (z. B. Metformin) und OCT2 (z. B. Serumkreatinin) erhöhen kann. Olaparib sollte insbesondere in Kombination mit Statinen mit Vorsicht angewendet werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit [gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation]

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Lynparza nicht schwanger werden und bei Behandlungsbeginn nicht schwanger sein. Bei allen prämenopausalen Patientinnen sollte vor Behandlungsbeginn ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und noch 1 Monat nach der letzten Einnahme von Lynparza eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Aufgrund der möglichen Wechselwirkung von Olaparib mit hormoneller Kontrazeption sollten eine zusätzliche nicht hormonelle Kontrazeptionsmethode und regelmäßige Schwangerschaftstests während der Behandlung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, einschließlich schwerwiegender teratogener Effekte und Auswirkungen auf das embryo-fetale Überleben bei Ratten bei systemischen Expositionen des Muttertiers, die unterhalb der beim Menschen eingesetzten therapeutischen Dosis lagen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Es liegen keine Daten zur Anwendung von Olaparib bei Schwangeren vor. Basierend auf dem Wirkmechanismus von Olaparib, sollte Lynparza jedoch während einer Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Therapie kein zuverlässiges Verhütungsmittel verwenden, nicht angewendet werden. Die Verhütungsmittel sind noch 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis von Lynparza anzuwenden. (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]

Während der Behandlung mit Lynparza wurde über Asthenie, Erschöpfung und Schwindel berichtet. Die Patientinnen, 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 Olaparib-Monotherapie kam es zu Nebenwirkungen in der Regel von leichtem bis mittelschwerem Schweregrad (CTCAE-Grad 1 oder 2), die im Allgemeinen keinen Therapieabbruch notwendig machten. Bei Patientinnen, die Olaparib als Monotherapie erhielten, waren die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen ($\geq 10\%$) über alle klinischen Studien hinweg Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Dyspepsie, Erschöpfung, Kopfschmerzen, Dysgeusie, verminderter Appetit, Schwindel, Anämie, Neutropenie, Lymphopenie, erhöhtes mittleres korpuskuläres Volumen und erhöhte Kreatinin-Werte.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Patientinnen im Rahmen von klinischen Studien ermittelt, die eine Lynparza-Monotherapie erhielten. Die Häufigkeit wird anhand der CIOMS-III-Häufigkeitsklassifikation dargestellt und dann gemäß MedDRA-Systemorganklasse (*System Organ Class, SOC*) und den bevorzugten Begriffen aufgelistet. Die Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$). Dieser Abschnitt enthält nur Daten, die aus abgeschlossenen Studien stammen, für die die Patienten-Exposition bekannt ist.

Tabelle 3-16: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

MedDRA Systemorgan-klasse	Häufigkeit aller CTCAE-Grade	Häufigkeit des CTCAE-Grades 3 und darüber
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig Verminderter Appetit	Gelegentlich Verminderter Appetit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig Kopfschmerzen, Schwindel, Dysgeusie	Gelegentlich Schwindel, Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Sehr häufig Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Dyspepsie Häufig Schmerzen im Oberbauch, Stomatitis	Häufig Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö Gelegentlich Schmerzen im Oberbauch, Stomatitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig Erschöpfung (einschließlich Asthenie)	Häufig Erschöpfung (einschließlich Asthenie)
Untersuchungen	Sehr häufig Anämie (Abnahme des Hämoglobin-Wertes) ^{a, b} , Neutropenie (Abnahme der absoluten Anzahl an Neutrophilen) ^{a, b} , Lymphopenie (Abnahme der Anzahl an Lymphozyten) ^{a, b} , Anstieg des Kreatinin-Wertes im Blut ^{a, d} , Erhöhung des mittleren korpuskulären Volumens ^{a, c} Häufig Thrombozytopenie (Abnahme der Anzahl an Blutplättchen) ^{a, b}	Sehr häufig Anämie (Abnahme des Hämoglobin-Wertes) ^{a, b} , Lymphopenie (Abnahme der Anzahl an Lymphozyten) ^{a, b} Häufig Neutropenie (Abnahme der absoluten Anzahl an Neutrophilen) ^{a, b} , Thrombozytopenie (Abnahme der Anzahl an Blutplättchen) ^{a, b} Gelegentlich Anstieg des Kreatinin-Wertes im Blut ^{a, d}
<p>^a Stellt die Häufigkeit der Laboregebnisse dar, nicht die der gemeldeten Nebenwirkungen.</p> <p>^b Die Abnahme des Hämoglobins, der absoluten Anzahl von Neutrophilen, Thrombozyten und Lymphozyten war CTCAE-Grad 2 oder höher.</p> <p>^c Erhöhung des mittleren korpuskulären Volumens vom Ausgangswert bis über die Obergrenze des Normalbereichs (<i>upper limit of normal</i>, ULN). Die Werte schienen sich nach Absetzen zu normalisieren und schienen keine klinischen Konsequenzen nach sich zu ziehen.</p> <p>^d Daten aus einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie zeigten einen medianen Anstieg (als prozentuale Änderung vom Ausgangswert) bis zu 23%, der über die Zeit konsistent blieb und nach Absetzen der Therapie auf den Ausgangswert zurückging, ohne ersichtliche klinische Folgeerkrankungen. 90% der Patienten hatten einen CTCAE-Grad 0 zu Behandlungsbeginn und 10% einen CTCAE-Grad 1 zu Behandlungsbeginn.</p>		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Während der Behandlung mit Olaparib werden häufig gastrointestinale Nebenwirkungen berichtet, die im Allgemeinen einen geringen Schweregrad besitzen (CTCAE-Grad 1 oder 2) und intermittierend auftreten. Sie können durch Unterbrechung der Therapie, Verringerung der Dosis und/oder die Gabe eines zusätzlichen Arzneimittels (z. B. Antiemetika-Therapie) behandelt werden. Eine antiemetische Prophylaxe ist nicht erforderlich.

Anämie und andere hämatologische Toxizitäten sind in der Regel von geringem Schweregrad (CTCAE-Grad 1 oder 2), allerdings gibt es Berichte über derartige Ereignisse mit CTCAE-Grad 3 und höher. 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.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen wurden keine Studien durchgeführt.

Weitere besondere Patientengruppen

Für ältere Patientinnen (Alter ≥ 75 Jahre) und Patientinnen 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 gibt keine spezifische Behandlung im Falle einer Überdosierung von Lynparza. Symptome einer Überdosierung wurden nicht ermittelt. Im Falle einer Überdosierung sollte der behandelnde Arzt allgemein unterstützende Maßnahmen einleiten und symptomatisch behandeln.

Dauer der Haltbarkeit [gemäß Abschnitt 6.3 der Fachinformation]

2 Jahre.

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

Nicht über 30°C lagern.

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 Patientinnen mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

„[...]“

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

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

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen 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) vor.

[...]“

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren ein 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, es ergeben sich somit keine weiteren Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“) sind in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans bzw. im EPAR die in Tabelle 3-17 aufgelisteten Risiken beschrieben [3]. Bei seiner Bewertung kam das CHMP zu dem Schluss, dass keine Risiko-Minimierungs-Maßnahmen notwendig sind, die über Hinweise in der Produktinformation hinausgehen.

Tabelle 3-17: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Risiko	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige bekannte Risiken:		
Anämie	<p>Das Risiko ist im Wortlaut der Fachinformation angemessen adressiert.</p> <p>Vor Behandlungsbeginn zu treffende Vorsichtsmaßnahmen und erforderliche hämatologische Laborwerte, sowie die Behandlung schwerer hämatologischer Toxizitäten während der Therapie sind in Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ beschrieben.</p> <p>Die Abschnitte 4.4 und 4.8 „Nebenwirkungen“ geben Informationen zu Zeitpunkten zu denen hämatologische Untersuchungen durchzuführen sind.</p> <p>Abschnitt 4.8 führt Anämie (Abnahme des Hämoglobin-Wertes) [sehr häufig] und Erhöhung des mittleren korpuskulären Volumens [sehr häufig] auf.</p> <p>In Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ und Abschnitt 4.8 werden Ausführungen zur Behandlung von Unerwünschten Ereignissen gemacht.</p>	keine

Risiko	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Neutropenie	<p>Das Risiko ist im Wortlaut der Fachinformation angemessen adressiert.</p> <p>Vor Behandlungsbeginn zu treffende Vorsichtsmaßnahmen und erforderliche hämatologische Laborwerte, sowie die Behandlung schwerer hämatologischer Toxizitäten während der Therapie sind in Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ beschrieben.</p> <p>Die Abschnitte 4.4 und 4.8 „Nebenwirkungen“ geben Informationen zu Zeitpunkten zu denen hämatologische Untersuchungen durchzuführen sind.</p> <p>Abschnitt 4.8 führt Neutropenie (Abnahme der absoluten Anzahl an Neutrophilen) [sehr häufig] auf.</p> <p>In Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ und Abschnitt 4.8 werden Ausführungen zur Behandlung von Unerwünschten Ereignissen gemacht.</p>	keine
Thrombozytopenie	<p>Das Risiko ist im Wortlaut der Fachinformation angemessen adressiert.</p> <p>Vor Behandlungsbeginn zu treffende Vorsichtsmaßnahmen und erforderliche hämatologische Laborwerte, sowie die Behandlung schwerer hämatologischer Toxizitäten während der Therapie sind in Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ beschrieben.</p> <p>Die Abschnitte 4.4 und 4.8 „Nebenwirkungen“ geben Informationen zu Zeitpunkten zu denen hämatologische Untersuchungen durchzuführen sind.</p>	keine

Risiko	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Abschnitt 4.8 führt Thrombozytopenie (Abnahme der Anzahl an Blutplättchen) [häufig] auf.</p> <p>In Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ und Abschnitt 4.8 werden Ausführungen zur Behandlung von Unerwünschten Ereignissen gemacht.</p>	
Anstieg des Kreatinin-Wertes	<p>Das Risiko ist im Wortlaut der Fachinformation angemessen adressiert.</p> <p>Abschnitt 4.8 führt Anstieg des Kreatinin-Wertes im Blut [sehr häufig] auf.</p> <p>Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ führt aus, dass Patientinnen mit normaler oder leicht eingeschränkter Nierenfunktion mit Olaparib behandelt werden können.</p> <p>Olaparib wird nicht für die Anwendung bei Patientinnen mit mäßiger oder starker Einschränkung der Nierenfunktion empfohlen.</p>	keine
Übelkeit und Erbrechen	<p>Das Risiko ist im Wortlaut der Fachinformation angemessen adressiert.</p> <p>Abschnitt 4.8 führt Übelkeit [sehr häufig] und Erbrechen [sehr häufig] auf.</p> <p>Hinweise zur Behandlung dieser Nebenwirkungen werden angegeben. Eine antiemetische Prophylaxe ist nicht erforderlich.</p>	keine
Wichtige potenzielle Risiken:		
Myelodysplastisches Syndrom/Akute myeloische Leukämie	<p>Das Risiko ist im Wortlaut der Fachinformation angemessen adressiert.</p> <p>Vor Behandlungsbeginn zu treffende Vorsichtsmaßnahmen und erforderliche hämatologische Laborwerte, sowie die</p>	keine

Risiko	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Behandlung schwerer hämatologischer Toxizitäten während der Therapie, sowie Zeitpunkte zu denen hämatologische Untersuchungen durchzuführen sind, sind in Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ beschrieben. Weiterhin findet sich eine Empfehlung für eine Knochenmarksuntersuchungen und/oder eine zytogenetische Blutanalyse und eine empfohlene Vorgehensweise falls ein bestätigtes myelodysplastisches Syndrom/Akute myeloische Leukämie vorliegt.	
Neue primäre Neoplasien	Keine	keine
Pneumonitis	Das Risiko wird mit detailliertem Wortlaut in der Fachinformation adressiert. Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ gibt Hinweise für die Erkennung und Behandlung einer Pneumonitis.	keine
Potenzial für eine Off-Label Anwendung	Das Risiko ist im Wortlaut der Fachinformation angemessen adressiert. Die Abschnitte 4.1 „Anwendungsgebiet“, 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ und Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften – Nachweis einer <i>BRCA</i> -Mutation“ machen eindeutige Aussagen in Bezug auf Indikation und Erfassung des <i>BRCA</i> -Mutationsstatus.	keine
Potenzial für Anwendungsfehler der Patienten	Das Risiko ist im Wortlaut der Fachinformation angemessen adressiert. Olaparib ist in der in Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ und in der Packungsbeilage angegebenen Dosierung anzuwenden. Sowohl die	keine

Risiko	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Fachinformation als auch die Packungsbeilage klären Patientinnen und behandelnde Ärzte über die Wichtigkeit auf, eine Behandlung entsprechend der vorgegebenen Anwendungsdauer und Dosierung durchzuführen.	
Auswirkungen auf embryo-fetales Überleben und embryo-fetale Entwicklung	<p>Das Risiko ist im Wortlaut der Fachinformation angemessen adressiert.</p> <p>Zur sachgerechten Anwendung von Olaparib von Frauen im gebärfähigen Alter gibt es klare Vorgaben.</p> <p>Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“ weist darauf hin, dass Stillen während der Behandlung und 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis kontraindiziert ist</p> <p>Die Abschnitte 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 4.6 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“ führen aus, dass Patientinnen während der Behandlung nicht schwanger sein oder schwanger werden sollten, da Olaparib den Fötus schädigen könnte. Weiterhin wird ausgeführt, dass Frauen im gebärfähigen Alter während und noch 1 Monat nach der letzten Einnahme von Olaparib eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden müssen. Die Ausführungen über effektive Verhütungsmethoden sind zu beachten. Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen werden in den Abschnitten 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ und 4.6 beschrieben. Weiterhin wird in Abschnitt 4.5 ausgeführt, dass die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva bei gleichzeitiger Anwendung von Olaparib verringert sein kann. Es sollten zusätzlich nicht-hormonelle Kontrazeptiva angewendet und</p>	keine

Risiko	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	regelmäßige Schwangerschaftstests während der Behandlung durchgeführt werden.	
Fehlende Information:		
Interaktion mit CYP3A4-Induktoren/Inhibitoren	<p>Das Risiko ist im Wortlaut der Fachinformation angemessen adressiert.</p> <p>Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ führt aus, dass eine gleichzeitige Anwendung von Olaparib und starken CYP3A- Induktoren oder - Inhibitoren vermieden werden sollte. Die Interaktionen werden im Detail in Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ beschrieben.</p>	keine
Interaktion mit Transport-Protein Substraten	<p>Das Risiko ist im Wortlaut der Fachinformation angemessen adressiert.</p> <p>In Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ wird detailliert beschrieben, dass Olaparib ein Inhibitor von P-gp sein kann und ein Inhibitor von BRCP, OATP1B1, OCT1 und OCT2 ist. Es wird festgestellt, dass Olaparib die Exposition zu Substraten von P-gp, BRCP, OATP1B1, OCT1 und OCT2 erhöhen kann. Olaparib sollte insbesondere in Kombination mit Statinen mit Vorsicht angewendet werden.</p>	keine
Anwendung in Patientinnen mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion	<p>Das Risiko ist im Wortlaut der Fachinformation angemessen adressiert.</p> <p>Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ führt aus, dass der Effekt einer eingeschränkten Leberfunktion auf die Lynparza-Exposition nicht untersucht wurde. Deshalb wird Lynparza für die Anwendung bei Patientinnen mit</p>	keine

Risiko	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>eingeschränkter Leberfunktion (Serum-Bilirubin höher als das 1,5-fache des oberen Normwerts) nicht empfohlen, da Sicherheit und Wirksamkeit nicht nachgewiesen worden sind.</p> <p>Abschnitt 4.2 führt aus, dass Patientinnen mit einer normalen Nierenfunktion oder mit einer leichten Einschränkung der Nierenfunktion mit Olaparib behandelt werden können. Olaparib wird nicht für die Behandlung von Patientinnen mit mäßiger oder starker Einschränkung der Nierenfunktion empfohlen. Olaparib darf bei Patientinnen mit mäßig oder stark eingeschränkter Nierenfunktion nur angewendet werden, wenn der Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt. Die Patientin sollte hinsichtlich Nierenfunktion und Nebenwirkungen sorgfältig überwacht werden.</p>	
Anwendung bei älteren Patientinnen (>65 Jahre)	<p>Das Risiko ist im Wortlaut der Fachinformation angemessen adressiert.</p> <p>Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ führt aus, dass bei älteren Patientinnen keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich ist und dass nur begrenzte klinische Daten für Patientinnen im Alter ab 75 Jahren vorliegen.</p>	keine
Anwendung bei Patientinnen unterschiedlicher ethnischer Abstammung	<p>Das Risiko ist im Wortlaut der Fachinformation angemessen adressiert.</p> <p>Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ führt aus, dass nur begrenzte klinische Daten für Patientinnen nicht kaukasischer Abstammung vorliegen. Allerdings ist keine Dosisanpassung aufgrund von ethnischer Zugehörigkeit erforderlich.</p>	keine
Langzeiteffekte / Langzeittoxizität von Olaparib	Keine	keine

Risiko	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Anwendung in Patientinnen mit einem ECOG Performance Status >2	Das Risiko ist im Wortlaut der Fachinformation angemessen adressiert. Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ führt aus, dass für Patientinnen mit Performance Status 2 bis 4 nur sehr begrenzte klinische Daten vorliegen.	keine
<i>BRCA</i> : Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene), <i>CYP3A4</i> : Cytochrom P450 3A4, <i>ECOG</i> : Eastern Cooperative Oncology Group performance.		

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fach- und Gebrauchsinformation, sowie in den Abschnitten 3.4.1, 3.4.2, 3.4.3 und 3.4.4 aufgeführten hinausgehen.

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Alle Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind der Fach- und Gebrauchsinformation [1], dem EPAR [3] und den gesonderten EPAR-Produktinformationen [2] entnommen worden.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] AstraZeneca AB. Lynparza™ 50 mg Hartkapseln. Fachinformation. Stand: Dezember 2014. 2014.
- [2] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Lynparza: EPAR-Produktinformationen. 2015 [Zugriffsdatum: 09.01.2015]. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003726/WC500180151.pdf.
- [3] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP Assessment report: Lynparza. 2014 [Zugriffsdatum: 09.01.2015]. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003726/WC500180154.pdf.