

# Beschluss



## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Olaparib (neues Anwendungsgebiet einschließlich erneuter Bewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug Status)**

Vom 6. Dezember 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Dezember 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 6. Dezember 2018 (BAnz AT 23.01.2019 B3), wie folgt zu ändern:

### **I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:**

1. Die Angaben zu Olaparib in der Fassung des Beschlusses vom 27. November 2015 (BAnz AT 15.12.2015 B2) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Olaparib wie folgt ergänzt:

## **Olaparib**

Beschluss vom: 6. Dezember 2018

In Kraft getreten am: 6. Dezember 2018

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 08. Mai 2018):**

Lynparza wird als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell).

*Hinweis:*

*Lynparza mit dem Wirkstoff Olaparib ist in unterschiedlichen Darreichungsformen verfügbar: Filmtabletten und Hartkapseln. Die Feststellungen dieses Beschlusses gelten für beide Darreichungsformen.*

<b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>
--

Erwachsene Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell).

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Beobachtendes Abwarten

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

#### **Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>1</sup>:**

- Studie SOLO2: Olaparib vs. Placebo
- Studie 19: Olaparib vs. Placebo

---

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-36), sofern nicht anders angezeigt.

### Mortalität

Endpunkt	Olaparib		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Gesamtüberleben</b>					
Studie 19 <sup>b</sup>	136	29,8 [k. A.] 98 (72,1)	129	27,8 [k. A.] 112 (86,8)	0,73 [0,55; 0,95]; 0,021 <sup>c</sup> AD = 2 Monate
SOLO2 <sup>d</sup>	196	n. e. 45 (23,0)	99	n. e. 27 (27,3)	0,80 [0,50; 1,31]; 0,427 <sup>e</sup>
Metaanalyse					0,74 [0,59; 0,94] <sup>f</sup> ; 0,011 <sup>g</sup>

### Morbidität

Endpunkt	Olaparib		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS1)</b>					
Studie 19	136	8,4 [k. A.] 60 (44,1)	129	4,8 [k. A.] 94 (72,9)	0,35 <sup>h</sup> [0,25; 0,49]; < 0,0001 AD = 3,6 Monate
SOLO2	196	19,1 107 (54,6)	99	5,5 80 (80,8)	0,30 <sup>i</sup> [0,22; 0,41]; < 0,0001 AD = 13,6 Monate
<b>Gesundheitszustand</b>					
<b>EQ-5D-VAS - Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 7 Punkte</b>					
Studie 19	Endpunkt nicht erhoben				
SOLO2 <sup>d</sup>	154	n. e. 68 (44,2)	83	n. e. 30 (36,1)	1,14 <sup>j</sup> [0,75; 1,78]; 0,6090
<b>EQ-5D-VAS - Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte</b>					
Studie 19	Endpunkt nicht erhoben				
SOLO2 <sup>d</sup>	187	12,5 113 (60,4)	97	5,6 60 (61,9)	0,77 <sup>j</sup> [0,56; 1,06]; 0,0929

Endpunkt	Olaparib			Placebo			Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>k</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung nach 12 bzw. 24 Monaten MW <sup>l</sup> (SE)	N <sup>k</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung nach 12 bzw. 24 Monaten MW <sup>l</sup> (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>l</sup>
<b>Gesundheitszustand</b>							
<b>EQ-5D-VAS<sup>l</sup> über 24 Monate</b>							
Studie 19	Endpunkt nicht erhoben						
SOLO2 <sup>d</sup> (Beobachtung über Progression hinaus)	186	75,6 (17,63)	0,23 (0,90)	96	77,2 (15,62)	-5,00 (1,36)	5,23 [2,02; 8,44]; 0,002 Hedges' g: 0,40 [0,15; 0,65]

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Endpunkt	Olaparib			Placebo			Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>k</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung nach 12 bzw. 24 Monaten MW <sup>l</sup> (SE)	N <sup>k</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung nach 12 bzw. 24 Monaten MW <sup>l</sup> (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>l</sup>
<b>FACT-O Gesamtscore<sup>m</sup></b>							
über 24 Monate							
Studie 19 <sup>n</sup>	k. A.						
SOLO2 <sup>d</sup> (Beobachtung über Progression hinaus)	182	114,43 (19,31)	-4,26 (0,89)	93	116,56 (17,24)	-6,13 (1,34)	1,86 [-1,31; 5,04]; 0,249
über 12 Monate							
Studie 19 <sup>n</sup> (Beobachtung bis Progression)	112	121,89 (17,32)	-2,89 (1,04)	108	119,73 (17,41)	-2,74 (1,10)	-0,15 [-3,13; 2,83]; 0,922

**Nebenwirkungen°**

Endpunkt	Olaparib		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt</b>					
Studie 19 <sup>b</sup>	136	0,1 [k. A.] 132 (97,1)	128	0,3 [k. A.] 119 (93,0)	-
SOLO2 <sup>d</sup>	195	0,1 [k. A.] 192 (98,5)	99	0,2 [k. A.] 94 (94,9)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
Studie 19 <sup>b</sup>	136	67,9 [k. A.] 31 (21,8)	128	42,0 [k. A.] 11 (8,6)	1,61 [0,79; 3,46]; 0,218 <sup>c</sup>
SOLO2 <sup>d</sup>	195	n. e. 35 (17,9)	99	n. e. 8 (8,1)	1,64 [0,79; 3,84]; 0,234 <sup>e</sup>
Metaanalyse					1,62 [0,94; 2,81]; 0,083 <sup>p</sup>
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>					
Studie 19 <sup>b</sup>	136	22,9 [k. A.] 59 (43,4)	128	n. e. 28 (21,9)	1,88 [1,20; 3,01]; 0,013 <sup>c</sup>
SOLO2 <sup>d</sup>	195	n. e. 72 (36,9)	99	n. e. 18 (18,2)	1,92 [1,17; 3,33]; 0,012 <sup>e</sup>
Metaanalyse					1,90 [1,34; 2,68]; < 0,001 <sup>p</sup>
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
Studie 19 <sup>b</sup>	136	n. e. 8 (5,9)	128	n. e. 2 (1,6)	1,96 [0,44; 13,68]; 0,528 <sup>c</sup>
SOLO2 <sup>d</sup>	195	n. e. 21 (10,8)	99	n. e. 2 (2,0)	3,71 [1,07; 23,40]; 0,063 <sup>e</sup>
Metaanalyse					2,79 [0,89; 8,80]; 0,080 <sup>p</sup>

(Fortsetzung)

Endpunkt	Olaparib		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
<b>Anämie (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>					
Studie 19 <sup>b</sup>	136	n. e. 8 (5,9)	128	n. e. 1 (0,8)	6,43 [1,14; 120,22]; 0,032 <sup>c</sup>
SOLO2 <sup>d</sup>	195	n. e. 38 (19,5)	99	n. e. 2 (2,0)	9,18 [2,81; 56,51]; < 0,001 <sup>e</sup>
Metaanalyse					8,27 [2,34; 29,20]; 0,001 <sup>p</sup>
<b>Übelkeit</b>					
Studie 19 <sup>b</sup>	136	0,3 [k. A.] 96 (70,6)	128	n. e. 46 (35,9)	2,81 [1,98; 4,04]; < 0,001 <sup>c</sup>
SOLO2 <sup>d</sup>	195	0,3 [k. A.] 148 (75,9)	99	n. e. 33 (33,3)	3,51 [2,43; 5,21]; < 0,001 <sup>e</sup>
Metaanalyse					3,12 [2,40; 4,04]; < 0,001 <sup>p</sup>
<b>Erbrechen</b>					
Studie 19 <sup>b</sup>	136	n. e. 48 (35,3)	128	n. e. 18 (14,1)	2,44 [1,44; 4,32]; < 0,001 <sup>c</sup>
SOLO2 <sup>d</sup>	195	n. e. 73 (37,4)	99	n. e. 19 (19,2)	1,87 [1,15; 3,19]; 0,019 <sup>e</sup>
Metaanalyse					2,12 [1,46; 3,07]; < 0,001 <sup>p</sup>
<b>Myelodysplastisches Syndrom</b>					
Studie 19 <sup>b</sup>	136	n. e. 0 (0)	128	n. e. 1 (0,8)	n. b.
SOLO2 <sup>d</sup>	195	n. e. 1 (0,5) <sup>q</sup>	99	n. e. 0 (0) <sup>q</sup>	n. b.
<b>Akute myeloische Leukämie</b>					
Studie 19 <sup>b</sup>	136	n. e. 0 (0)	128	n. e. 0 (0)	n. b.
SOLO2 <sup>d</sup>	195	n. e. 1 (0,5) <sup>q</sup>	99	n. e. 0 (0) <sup>q</sup>	n. b.

Endpunkt	Olaparib		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
<b>Pneumonitis</b>					
Studie 19 <sup>b</sup>	136	n. e. 1 (0,7)	128	n. e. 1 (0,8)	0,91 [0,04; 23,06]; 0,919 <sup>c</sup>
SOLO2 <sup>d</sup>	195	n. e. 3 (1,5) <sup>f</sup>	99	n. e. 0 (0)	n. b.

<sup>a</sup>: Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.  
<sup>b</sup>: Datenschnitt 09.05.2016  
<sup>c</sup>: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Profile-Likelihood-Methode zur Schätzung des 95 %-KI; p-Wert: Log-Rank-Test; beide Analysen durch den pharmazeutischen Unternehmer adjustiert für jüdische Abstammung (ja / nein), Zeit bis zur Progression nach der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie (> 6–12 Monate vs. > 12 Monate) und objektives Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Studieneinschluss (CR vs. PR).  
<sup>d</sup>: Datenschnitt 19.09.2016  
<sup>e</sup>: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Profile-Likelihood-Methode zur Schätzung des 95 %-KI; p-Wert: Log-Rank-Test; beide Analysen adjustiert für das objektive Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Studieneinschluss (CR vs. PR) und Zeit bis zur Progression nach der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie (> 6–12 Monate vs. > 12 Monate).  
<sup>f</sup>: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Profile-Likelihood-Methode zur Schätzung des 95 %-KI, adjustiert für das objektive Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Studieneinschluss (CR vs. PR) und Zeit bis zur Progression nach der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie (> 6–12 Monate vs. > 12 Monate), stratifiziert nach Studie.  
<sup>g</sup>: asymptotisch  
<sup>h</sup>: HR aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen: ethnische Abstammung, Platinsensitivität, objektives Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Randomisierung; Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.  
<sup>i</sup>: HR aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen: objektives Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Studieneinschluss, Zeit bis zur Progression nach der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie; Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.  
<sup>j</sup>: Hazard Ratio aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen: objektives Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Studieneinschluss, Zeit bis zur Progression nach der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie; Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.  
<sup>k</sup>: Anzahl der Patientinnen, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.  
<sup>l</sup>: MMRM adjustiert für Baselinewert und Baseline/Visite-Interaktion.  
<sup>m</sup>: Eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung; eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Intervention.  
<sup>n</sup>: Datenschnitt 30.06.2010  
<sup>o</sup>: Unerwünschte Ereignisse mit 30 Tagen Nachbeobachtung nach Abbruch der Behandlung, ohne Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung.  
<sup>p</sup>: aus Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode).  
<sup>q</sup>: > 30 Tage nach Behandlungsende hatten ein myelodysplastisches Syndrom 0 (Olaparib) vs. 3

weitere Patientinnen (Placebo) und eine akute myeloische Leukämie 1 Patientin (Olaparib) vs. 1 Patientin (Placebo).

f: einschließlich 1 Patientin mit strahlenbedingter Pneumonitis.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); CR = Complete Response; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensionen; FACT-O = Functional Analysis of Cancer Therapy – Ovarian; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertdifferenz; MMRM = gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; PFS1 = Progressionsfreies Überleben; PR = Partial Response; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

## **2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

ca. 1900 bis 2400 Patienten<sup>2</sup>

## **3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Lynparza® (Wirkstoff: Olaparib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. Oktober 2018):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lynparza-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Olaparib soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Ovarialkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Gynäkologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Bezüglich der Teilpopulation Patientinnen ohne Nachweis einer BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp) liegt nur eine limitierte Datenlage mit eingeschränkter Aussagesicherheit vor.

<sup>2</sup> Für die Darreichungsform Hartkapseln gelten aufgrund des Anwendungsgebietes laut Fachinformation abweichende Angaben: 200 – 600 Patienten.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Olaparib	82.740,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. November 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

#### **II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 6. Dezember 2018 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 6. Dezember 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken