

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Olaparib (neues Anwendungsgebiet: high-grade epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, BRCA- Mutation, Erhaltungstherapie)

Vom 16. Januar 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Januar 2020 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 22. November 2019 (BAnz AT 10.02.2020 B1), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Olaparib gemäß dem Beschluss vom 6. Dezember 2018 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Olaparib

Beschluss vom: 16. Januar 2020

In Kraft getreten am: 16. Januar 2020

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. Juni 2019):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Olaparib gegenüber dem beobachtenden Abwarten:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Studie SOLO1: Olaparib vs. Placebo

Mortalität

Endpunkt	Olaparib		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Gesamtüberleben					
	260	n. e. 55 (21,2)	131	n. e. 27 (20,6)	0,95 [0,60; 1,53] 0,890

Morbidität

Endpunkt	Olaparib		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Progressionsfreies Überleben (PFS1)²					
	260	n. e. [k. A.] 102 (39,2)	131	13,8 [k. A.] 96 (73,3)	0,30 [0,23; 0,41] <0,0001 AD = n.b.
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung					
MID 7	260	18,4 [k. A.] 140 (53,8)	131	15,6 [k. A.] 79 (60,3)	0,99 [0,75; 1,31] 0,888
MID 10	260	19,4 [k. A.] 137 (52,7)	131	15,6 [k. A.] 79 (60,3)	0,95 [0,72; 1,25] 0,647

(Fortsetzung)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-56) sofern nicht anders indiziert.

² Olaparib: Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, Modul 4A vom 8. Juli 2019

Endpunkt	Olaparib		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N ^b	Werte Studienbeginn MW (SD) Änderung nach 24 Monaten MW (SE)	N ^b	Werte Studienbeginn MW (SD) Änderung nach 24 Monaten MW (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)^d (ergänzend dargestellt)					
	237	77,1 (15,40) 1,85 (0,66)	127	80,4 (13,09) 2,06 (0,95)	-0,21 [-2,49; 2,07]; 0,854

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Olaparib		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N ^b	Werte Studienbeginn MW (SD) Änderung nach 24 Monaten MW ^c (SE)	N ^b	Werte Studienbeginn MW (SD) Änderung nach 24 Monaten MW ^c (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert ^c Hedges' g
FACT-O-Gesamtscore^d					
	238	113,46 (18,23) -0,56 (0,73)	124	115,83 (18,57) 2,11 (1,06)	-2,67 [-5,20; -0,14] 0,038 -0,23 [-0,45; -0,02]
FACT-O-Subskalen (ergänzend dargestellt)					
körperliches Wohlbefinden	k. A.				
soziales Wohlbefinden					
emotionales Wohlbefinden					
funktionales Wohlbefinden					
zusätzliche Anliegen					

Nebenwirkungen

Endpunkt	Olaparib		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
	260	0,1 [k. A.] 256 (98,5)	130	0,3 [k. A.] 120 (92,3)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	260	n. e. [k. A.] 54 (20,8)	130	n. e. [k. A.] 16 (12,3)	1,58 [0,93; 2,87] 0,099
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	260	42,1 [k. A.] 102 (39,2)	130	n. e. [k. A.] 24 (18,5)	2,30 [1,50; 3,68] 0,002
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	260	n. e. [k. A.] 30 (11,5)	130	n. e. [k. A.] 3 (2,3)	4,86 [1,73; 20,30] 0,004
Spezifische unerwünschte Ereignisse^e					
Myelodysplastisches Syndrom (PT, UEs) und myeloproliferate Neubildungen (PT, UEs)	260	n. e. [k. A.] 1 (0,4)	130	n. e. [k. A.] 0 (0)	n. b.
akute myeloische Leukämie (PT, UEs)	260	n. e. [k. A.] 2 (0,8)	130	n. e. [k. A.] 0 (0)	n. b.
Pneumonitis (PT, UEs)	260	n. e. [k. A.] 5 (1,9)	130	n. e. [k. A.] 0 (0)	n. b.
Anämie (PT, schwere UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3)	260	n. e. [k. A.] 55 (21,2)	130	n. e. [k. A.] 2 (1,5)	15,42 [4,80; 94,13] < 0,001
Geschmacksstörung (PT, UEs)	260	n. e. [k. A.] 68 (26,2)	130	n. e. [k. A.] 5 (3,8)	7,45 [3,32; 21,27] < 0,001

Endpunkt	Olaparib		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Dyspnoe (PT, UEs)	260	n. e. [k. A.] 39 (15,0)	130	n. e. [k. A.] 7 (5,4)	2,49 [1,18; 6,10] 0,029
Übelkeit (PT, UEs)	260	0,3 [k. A.] 201 (77,3)	130	n. e. [k. A.] 49 (37,7)	3,31 [2,44; 4,58] < 0,001
Stomatitis (PT, UEs)	260	n. e. [k. A.] 23 (8,8)	130	n. e. [k. A.] 3 (2,3)	3,62 [1,26; 15,30] 0,025
Erbrechen (PT, UEs)	260	n. e. [k. A.] 104 (40,0)	130	n. e. [k. A.] 19 (14,6)	3,08 [1,94; 5,18] < 0,001
Muskelspasmen (PT, UEs)	260	n. e. [k. A.] 17 (6,5)	130	n. e. [k. A.] 1 (0,8)	7,61 [1,55; 137,23] 0,021
Asthenie (PT, UEs)	260	n. e. [k. A.] 63 (24,2)	130	n. e. [k. A.] 16 (12,3)	2,06 [1,22; 3,68] 0,008
Schleimhautentzündung (PT, UEs)	260	n. e. [k. A.] 17 (6,5)	130	n. e. [k. A.] 1 (0,8)	7,69 [1,57; 138,62] 0,022

^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

^b Anzahl der Patientinnen, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.

^c MMRM-Auswertung adjustiert bezüglich Behandlung, Visite und Wert zu Baseline, sowie Interaktionsterme für Behandlung und Visite, Wert zu Baseline und Visite

^d Eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung, eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Intervention.

^e Auswahl nach der Methodik des IQWiG; Auswahl anhand der in der Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MID = Minimal important difference; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; vs. = versus

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in den Endpunkten schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3), Therapieabbrüche wegen UE sowie in einzelnen spezifischen UE
<p>Erläuterungen: ↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential ↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential ↔: kein relevanter Unterschied ∅: es liegen keine Daten vor n.b.: nicht bewertbar</p>		

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

ca. 70 – 325 Patienten

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: 8. November 2019):

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 Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Bevor eine Behandlung mit Lynparza zur Erstlinien-Erhaltungstherapie des high-grade epithelialen Ovariakarzinoms (epithelial ovarian cancer, EOC), Eileiterkarzinoms (fallopian tube cancer, FTC) oder primären Peritonealkarzinoms (primary peritoneal cancer, PPC) begonnen wird, müssen für die Patientinnen schädigende oder vermutet schädigende Mutationen der Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gene (BRCA) 1 oder 2 in Keimbahn und/oder Tumor mittels einer validierten Testmethode bestätigt worden sein.

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. Dezember 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. Januar 2020 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. April 2024 befristet**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Januar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken