

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: Adenokarzinom des
Pankreas, BRCA1/2-Mutationen, Erhaltungstherapie)

Vom 3. Juni 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. Juni 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 1. Juli 2021 (BAnz 27.07.2021 B3), wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Olaparib gemäß dem Beschluss vom 16. Januar 2020 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Olaparib

Beschluss vom: 3. Juni 2021

In Kraft getreten am: 3. Juni 2021

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 3. Juli 2020):

Lynparza wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas haben und deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen Platin-haltigen Behandlung im Rahmen einer Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 3. Juni 2021):

„siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung“

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die ein metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas haben und deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie nicht fortgeschritten ist, zur Erhaltungstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A120-115) sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↓	Nachteile im Endpunkt Übelkeit und Erbrechen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie POLO: randomisierte, doppelblinde und multizentrische Studie zum Vergleich von Olaparib mit Placebo. Ergebnisse aus Datenschnitt vom 15.01.2019 (DCO1).

Mortalität

Endpunkt	Olaparib		Placebo		Olaparib vs. Placebo
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamtüberleben					
	92	18,9 [14,9; 26,2] 41 (44,6)	62	18,1 [12,6; 26,1] 30 (48,4)	0,91 [0,56; 1,46]; 0,683

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS) ^f					
	92	7,4 [4,1; 11,0] 60 ^c (65,2)	62	3,8 [3,5; 4,9] 44 ^c (71,0)	0,53 [0,35; 0,82]; 0,0038 ^d AD= 3,6 Monate
Symptomatik					

EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung^e)					
Fatigue	89	12,0 [4,6; n. e.] 37 (41,6)	58	n. e. 17 (29,3)	1,36 [0,79; 2,36]; 0,267
Übelkeit und Erbrechen	89	n. e. 35 (39,3)	58	n. e. 8 (13,8)	2,60 [1,42; 4,77]; 0,002
Schmerzen	89	7,4 [3,7; 14,1] 42 (47,2)	58	4,6 [2,9; 6,0] 30 (51,7)	0,69 [0,42; 1,13]; 0,144
Dyspnoe	89	n. e. 20 (22,5)	58	n. e. 7 (12,1)	1,54 [0,70; 3,39]; 0,284
Schlaflosigkeit	89	n. e. 24 (27,0)	58	12,1 [5,7; n. e.] 16 (27,6)	0,73 [0,38; 1,42]; 0,351
Appetitverlust	89	n. e. 28 (31,5)	58	n. e. 9 (15,5)	1,74 [0,89; 3,40]; 0,103
Verstopfung	89	n. e. 25 (28,1)	58	20,3 [12,5; n. e.] 8 (13,8)	1,77 [0,87; 3,59]; 0,112
Diarrhö	89	30,4 [30,4; n. e.] 14 (15,7)	57	n. e. 6 (10,5)	1,10 [0,42; 2,90]; 0,840
EORTC QLQ-PAN26 (Symptomskalen, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung^e)					
pankreatische Schmerzen	88	13,0 [7,4; n. e.] 33 (37,5)	58	6,0 [4,6; n. e.] 23 (39,7)	0,70 [0,40; 1,23]; 0,214
Verdauungseinschränkungen	88	n. e. 27 (30,7)	58	n. e. 11 (19,0)	1,32 [0,68; 2,58]; 0,413
veränderte Stuhlgewohnheiten	88	n. e. 18 (20,5)	58	n. e. 7 (12,1)	1,43 [0,63; 3,26]; 0,391
hepatische Symptome	88	22,1 [16,6; n. e.] 19 (21,6)	58	n. e. 10 (17,2)	0,82 [0,37; 1,84]; 0,628
Blähgefühl	88	15,7 [10,4; n. e.] 29 (33,0)	58	12,1 [5,6; n. e.] 18 (31,0)	0,91 [0,50; 1,66]; 0,760
Verdauungsstörung	88	n. e. 19 (21,6)	58	n. e. 10 (17,2)	1,03 [0,48; 2,21]; 0,946
Flatulenz	88	n. e. 22 (25,0)	58	n. e. 10 (17,2)	1,29 [0,63; 2,66]; 0,483
Gewichtsverlust	88	n. e. 14 (15,9)	58	n. e. 3 (5,2)	2,11 [0,76; 5,85]; 0,153

Muskelschwäche an Armen und Beinen	88	n. e. 20 (22,7)	58	n. e. 7 (12,1)	1,59 [0,73; 3,50]; 0,245		
Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen	87	n. e. 20 (23,0)	57	n. e. 8 (14,0)	1,47 [0,68; 3,17]; 0,325		
Mundtrockenheit	88	n. e. 13 (14,8)	58	n. e. 12 (20,7)	0,55 [0,24; 1,25]; 0,154		
veränderter Geschmacksinn	87	n. e. 8 (9,2)	58	n. e. 3 (5,2)	1,37 [0,39; 4,82]; 0,624		
Endpunkt	Olaparib			Placebo			Olaparib vs. Placebo
	N ^h	Werte Studienbeginn MW(SD)	Änderung bis Zyklus 6 MW(SE) ⁱ	N ^h	Werte Studienbeginn MW(SD)	Änderung bis Zyklus 6 MW(SE) _i	MD [95 %-KI]; p-Wert ^{i,j}
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS ^k	84	75,90 (15,89)	-0,65 (1,07)	53	77,50 (18,16)	-1,01 (1,47)	0,37 [-3,23; 3,96]; 0,840

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Olaparib		Placebo		Olaparib vs. Placebo
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen; Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung^g)					
globaler Gesundheitsstatus	89	34,3 [21,2; n. e.] 25 (28,1)	58	n. e. 19 (32,8)	0,66 [0,35; 1,24]; 0,199
physische Funktion	89	n. e. 22 (24,7)	58	n. e. 10 (17,2)	1,36 [0,66; 2,77]; 0,403
Rollenfunktion	89	19,4 [13,8; n. e.] 32 (36,0)	58	n. e. 16 (27,6)	1,16 [0,64; 2,09]; 0,631
kognitive Funktion	89	n. e. 23 (25,8)	58	n. e. 14 (24,1)	0,97 [0,49; 1,89]; 0,921
emotionale Funktion	89	16,6 [12,2; n. e.] 24 (27,0)	58	8,3 [5,7; n. e.] 18 (31,0)	0,66 [0,35; 1,26]; 0,204
soziale Funktion	89	26,9 [11,9; n. e.] 26 (29,2)	58	n. e. 9 (15,5)	1,52 [0,75; 3,06]; 0,241
EORTC QLQ-PAN26 (Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung^g)					
Zufriedenheit mit der medizinischen Versorgung ^g	88	n. e. 26 (29,5)	57	n. e. 10 (17,5)	1,43 [0,72; 2,84]; 0,303
Sexualität ^g	84	n. e. 17 (20,2)	56	n. e. 8 (14,3)	1,21 [0,53; 2,73]; 0,654
Körperbild ^e	88	n. e. 19 (21,6)	57	n. e. 9 (15,8)	1,17 [0,54; 2,55]; 0,687
Zukunfts-sorgen ^e	87	n. e. 13 (14,9)	57	n. e. 5 (8,8)	1,42 [0,54; 3,76]; 0,477
Einschränkungen in der Planung von Aktivitäten ^e	88	26,9 [21,2; n. e.] 22 (25,0)	56	n. e. 6 (10,7)	1,78 [0,81; 3,93]; 0,153

Nebenwirkungen

Endpunkt	Olaparib		Placebo		Olaparib vs. Placebo
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a

		Ereignis n (%)		Ereignis n (%)	
Unerwünschte Ereignisse gesamt					
	91	0,2 [0,1; 0,3] 87 (95,6)	60	0,3 [0,1; 0,3] 56 (93,3)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	91	38,7 [15,6; n. e.] 22 (24,2)	60	n. e. 9 (15,0)	1,24 [0,58; 2,65]; 0,582
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	91	11,9 [7,2; n. e.] 36 (39,6)	60	19,4 [12,9; n. e.] 14 (23,3)	1,38 [0,77; 2,48]; 0,280
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	91	n. e. 5 (5,5)	60	n. e. 1 (1,7)	2,29 [0,41; 12,64]; 0,342
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Appetit vermindert (PT, UE)	91	n. e. 23 (25,3)	60	n. e. 4 (6,7)	2,93 [1,36; 6,32]; 0,006
Pneumonitis (PT, UE)	Es liegen keine verwertbaren Daten vor				
myelodysplastisc hes Syndrome (PT, UE)	Es liegen keine verwertbaren Daten vor				
akute myeloische Leukämie (PT, UE)	Es liegen keine verwertbaren Daten vor				
<p>a: HR und KI: Log-Rank-Teststatistik; p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils ohne Stratifizierung b: Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung c: Anzahl an Patienten mit Ereignis. Patienten, die keine Progression aufwiesen und nicht verstarben oder Patienten, die eine Progression nach zwei oder mehr verpassten Visiten aufwiesen, wurden zur letzten durchgeführten RECIST-Erhebung (Version 1.1) oder zu Tag 1 zensiert, falls es keine durchgeführte Visite gab. Patienten, die keine durchgeführte Visite oder keine Baseline-Daten hatten, wurden zu Tag 1 zensiert, außer sie verstarben innerhalb von zwei Visiten nach Baseline. d: Analyse mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes. e: Die bestätigte klinisch relevante Verschlechterung ist definiert als Zunahme um ≥ 10 Punkte an 2 aufeinanderfolgenden Visiten. Patientinnen und Patienten, die vor einer bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung verstarben, wurden zensiert. f: Daten aus Modul 4 des pU g: Die bestätigte klinisch relevante Verschlechterung ist definiert als Abnahme um ≥ 10 Punkte an 2 aufeinanderfolgenden Visiten. Patientinnen und Patienten, die vor einer bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung verstarben, wurden zensiert. h: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn basieren auf allen Patientinnen und Patienten, für die eine Messung zu Studienbeginn sowie mindestens eine nachfolgende Messung vorlagen. i: MMRM-Modell adjustiert bezüglich Behandlung, Visite und Wert zu Studienbeginn, sowie Interaktionsterme für Behandlung und Visite, Wert zu Studienbeginn und Visite.</p>					

j: Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der Änderungen von Studienbeginn bis zu Zyklus 6 dar.
 k: Höhere (zunehmende) Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: visuelle Analogskala; vs. = versus.

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

Patientenpopulation

ca. 75-95 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: 15. Mai 2021)

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lymparza-epar-product-information_de.pdf

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Olaparib	69.059,30 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 3. Juni 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 3. Juni 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken