



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Olaparib (Neubewertung nach Fristablauf: Ovarialkarzinom,
Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, BRCA-
mutiert, FIGO-Stadien III und IV, Erhaltungstherapie)

Vom 21. September 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	12
4.	Verfahrensablauf.....	12
5.	Beschluss.....	14
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	19
B.	Bewertungsverfahren	20
1.	Bewertungsgrundlagen.....	20
2.	Bewertungsentscheidung	20
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	20
2.2	Nutzenbewertung.....	20
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	21
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	22
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	26
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	27

4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	27
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	28
5.1	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH.....	28
5.2	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	50
5.3	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	55
5.4	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH	66
5.5	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	70
5.6	Stellungnahme der (DGGG) Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, (DGHO) Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der (NOGGO) Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie	74
D.	Anlagen	93
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	93
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	102

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Olaparib (Lynparza) am 10. Juli 2019 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 16. Januar 2020 wurde eine Befristung bis zum 1. April 2024 ausgesprochen. Diese Befristung wurde auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers mit Beschluss des G-BA vom 19. Januar 2023 durch eine Befristung bis zum 1. April 2023 verkürzt.

Gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Lynparza am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO am 31. März 2023 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Juli 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Olaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Olaparib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Olaparib (Lynparza) gemäß Fachinformation

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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.09.2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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; Erhaltungstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Olaparib als Monotherapie:

Niraparib

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

zu 1. Neben Olaparib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Bevacizumab, Carboplatin, Cisplatin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Epirubicin, Niraparib, Paclitaxel, Treosulfan und Melphalan.

zu 2. Es kommen keine nicht-medikamentösen Behandlungen in Betracht.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien für die Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms nach Platin-basierter Erstlinienchemotherapie vor:

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Olaparib: Beschluss vom 20. April 2023

- Olaparib: Beschluss vom 16. Januar 2020
- Niraparib: Beschluss vom 20. Mai 2021

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Laut aktuellen Leitlinien wird als Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom eine Chemotherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel empfohlen.

Im Anschluss an eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie sollte beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom eine zusätzliche Erhaltungstherapie erfolgen.

Hierbei kommen gemäß aktueller Leitlinien PARP-Inhibitoren, der Wirkstoff Bevacizumab oder die Kombination eines PARP-Inhibitors mit Bevacizumab in Betracht.

Die Kombination eines PARP-Inhibitors mit Bevacizumab als Erhaltungstherapie wird laut aktueller S3-Leitlinie bei Patientinnen nach Ansprechen und Abschluss einer Platin-basierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab, deren Tumor einen positiven Status des homologen Rekombinationsmangels (HRD), definiert durch BRCA 1/2-Mutation oder/und genomische Instabilität, aufweist, empfohlen. Diesbezüglich liegen gemäß S3-Leitlinie bisher nur Daten für den Wirkstoff Olaparib vor.

Die Erhaltungstherapie mit Bevacizumab ist indiziert, wenn die Primärtherapie ebenfalls die Anwendung von Bevacizumab beinhaltet. In diesem Fall wird gemäß der Fachinformation zu Bevacizumab eine Bevacizumab-Monotherapie im Anschluss an die Bevacizumab-haltige Primärtherapie angewendet.

Gemäß vorliegendem, dem Beschluss zugrundeliegenden Anwendungsgebiet, wird Olaparib als Monotherapie bei Patientinnen mit Ansprechen (vollständig oder partiell) nach einer Platin-basierten Erstlinienchemotherapie ohne Bevacizumab angewendet.

Ausgehend von einer Platin-basierten Erstlinienchemotherapie ohne Bevacizumab kommen gemäß vorliegender Evidenz für die Erhaltungstherapie der Wirkstoff Bevacizumab sowie die Kombination von Bevacizumab mit Olaparib nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Als PARP-Inhibitor ist neben Olaparib als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem BRCA1/2-mutierten, high-grade epithelialen Ovarialkarzinom (zu bewertender Wirkstoff), Niraparib (unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus) zugelassen.

Für Niraparib wurde mit Beschluss vom 20. Mai 2021 kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendem Abwarten festgestellt, vor dem Hintergrund, dass zur Nutzenbewertung keine vollständigen Studiendaten vorlagen.

Entsprechend der Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellt der therapeutische Standard in der Erstlinientherapie von Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten, high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen haben, eine Erhaltungstherapie unter Einsatz

eines PARP-Inhibitors (Niraparib oder Olaparib), eines PARP-Inhibitors in Kombination mit Bevacizumab (Olaparib) sowie Bevacizumab bei Kontraindikationen gegen PARP-Inhibitoren, dar.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz wird vom G-BA der PARP-Inhibitor Niraparib als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Olaparib wie folgt bewertet:

Für die Erhaltungstherapie erwachsener 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, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der befristeten Geltungsdauer des Beschlusses vom 16. Januar 2020 legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie SOLO-1 vor.

In die seit August 2013 laufende Studie SOLO-1 wurden zu Studienbeginn in die Hauptkohorte 391 erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO (Fédération-Internationale-de-Gynécologie-et- d'Obstétrique) Stadium III oder IV) high-grade serösem oder high-grade endometrioidem Ovarialkarzinom und einem ECOG-PS ≤ 1 eingeschlossen, die auf eine vorangehende platinhaltige Erstlinienchemotherapie angesprochen hatten (vollständig oder partiell). 375 (ca. 96 %) der Patientinnen wiesen Tumore seröser Histologie, 16 der Patientinnen (ca. 4 %) wiesen Tumore nicht seröser Histologie auf. Alle Patientinnen wiesen eine Mutation in den Genen BRCA (Breast Cancer Susceptibility Gene) 1 oder BRCA2 auf. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 (Olaparib N = 260; Placebo N = 131) stratifiziert nach dem Ansprechen auf die platinhaltige Erstlinienchemotherapie (vollständig / partiell).

Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Die Behandlung der Patientinnen erfolgt bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder Rückzug der Einwilligungserklärung, längstens jedoch bis zu zwei Jahre. Im Ermessen des Prüfarztes können die Patientinnen unter diesen Rahmenbedingungen auch nach einem Krankheitsprogress mit der Studienmedikation weiter behandelt werden, sofern sie aus Sicht des Prüfarztes weiterhin von der Behandlung profitierten und keine anderen Abbruchkriterien vorliegen.

Die Entscheidung über die Art der Folgetherapie nach Therapieabbruch liegt im Ermessen des Prüfarztes. Ein Wechsel vom Placeboarm zu einer Behandlung mit Olaparib ist gemäß dem Studiendesign nicht erlaubt.

Die Studie SOLO-1 wird in 118 Studienzentren in Australien, Asien, Europa, Nord- und Südamerika durchgeführt.

Für die Nutzenbewertung wurde der Datenschnitt vom 7. März 2022 (Mortalität, Morbidität (außer EQ-5D VAS) und Nebenwirkungen) sowie der Datenschnitt vom 17. Mai 2018 (EQ-5D VAS und gesundheitsbezogene Lebensqualität) vorgelegt.

Zur Umsetzung der Befristungsaufgaben und Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß den Tragenden Gründen des Erstbeschlusses vom 16. Januar 2020 fand die Befristung ihren Grund darin, dass weitere klinische Daten aus der Studie SOLO-1 erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können.

Der Erstbeschluss beruhte auf den Ergebnissen des Datenschnitts vom 17. Mai 2018, bei dem die vorliegenden Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben jedoch insbesondere aufgrund der seinerzeit geringen Anzahl eingetretener Ereignisse noch wenig aussagekräftig und daher nicht abschließend bewertbar waren.

Für die erneute Nutzenbewertung von Olaparib nach Ablauf der Geltungsdauer des Beschlusses zum 1. April 2024 sollten im Dossier die erwarteten Ergebnisse aus der finalen Analyse zum Gesamtüberleben sowie zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der Studie SOLO-1 vorgelegt werden.

Der pharmazeutische Unternehmer hat den G-BA darüber informiert, dass zwischenzeitlich aktuelle Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus der Studie SOLO-1 verfügbar geworden sind.

Dabei handelte es sich um die Ergebnisse eines präspezifizierten Datenschnitts zum Gesamtüberleben zum Zeitpunkt 7 Jahre nach Einschluss der letzten Studienpatientin.

Zugleich hat der pharmazeutische Unternehmer dargelegt, dass die ereignisgesteuerte finale Analyse zum Gesamtüberleben später eintreten wird als ursprünglich erwartet.

Um die Einbeziehung der neuen Ergebnisse zum präspezifizierten Datenschnitts zum Gesamtüberleben zum Zeitpunkt 7 Jahre nach Einschluss der letzten Studienpatientin der Studie SOLO-1 für die erneute Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V zeitnah zu ermöglichen, wurde die ursprünglich bis zum 1. April 2024 befristete Geltungsdauer des Beschlusses auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers auf den 1. April 2023 geändert.

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollten im Dossier die Ergebnisse des präspezifizierten Datenschnitts zum Zeitpunkt 7 Jahre nach Einschluss der letzten Studienpatientin zum Gesamtüberleben sowie zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie SOLO-1 vorgelegt werden.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Neubewertung nach Fristablauf die Ergebnisse des Datenschnitts zum Zeitpunkt 7 Jahre nach Einschluss der letzten Studienpatientin zum Gesamtüberleben sowie zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie SOLO-1 vor. Den Auflagen der Befristung kam der pharmazeutische Unternehmer damit nach.

Aufgrund eines Therapiewandels im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie vom G-BA auf Basis des allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Niraparib für die vorliegende Bewertung nach Fristablauf bestimmt.

Bei der vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung eingereichten Studie SOLO-1 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, in welcher Olaparib mit Placebo verglichen wird.

Aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Niraparib ist die Studie SOLO-1 nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib geeignet und wird daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Insgesamt liegt aus den Unterlagen, die vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung vorgelegt worden sind, kein Nachweis eines Zusatznutzens im Vergleich zu Niraparib vor.

Fazit

Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Olaparib als Erhaltungstherapie bei 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 Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben, nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Olaparib aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 16. Januar 2020. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„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.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Niraparib bestimmt.

Für die Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse aus der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase III-Studie SOLO-1 vorgelegt, in welcher die Behandlung mit Olaparib als Monotherapie untersucht wurde.

Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Olaparib nicht belegt ist.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

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; Erhaltungstherapie

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden bezüglich der Patientenzahl die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

Im Vergleich zur Erstbewertung zu Olaparib als Monotherapie führt die nun vorliegende angepasste Herleitung zu einer methodisch geeigneteren Schätzung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation. Jedoch ist diese Schätzung mit Unsicherheiten behaftet.

Falls die Patientengruppe mit einer Platin-basierten Erstlinienchemotherapie ungeachtet einer gleichzeitigen Gabe von Bevacizumab gesamtheitlich der Zielpopulation zugerechnet wird, könnte sich die Anzahl der infrage kommenden Patientinnen nahezu verdoppeln. Die Patientengruppe ist im vorliegenden, dem Beschluss zugrundeliegendem Anwendungsgebiet, jedoch nicht enthalten.

2.3 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: 31. August 2023):

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 Patientinnen mit Ovarialkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Gynäkologie und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Bevor eine Behandlung mit Lynparza zur Erstlinien-Erhaltungstherapie des high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms (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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2023).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Olaparib	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Niraparib	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Olaparib	300 mg	600 mg	4 x 150 mg	365,0	1 460 x 150 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Niraparib	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	365,0	730 x 100 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Olaparib 150 mg	112 FTA	4 945,71 €	2,00 €	478,56 €	4 465,15 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Niraparib 100 mg	84 FTA	5 955,07 €	2,00 €	577,38 €	5 375,69 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Tabax: 1. September 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. März 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 31. März 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Olaparib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 3. April 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Olaparib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 15. Juni 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Juli 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Juli 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 7. August 2023 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. September 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. September 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. März 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. August 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. August 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. August 2023 6. September 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. September 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. September 2023	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 21. September 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Olaparib (Neubewertung nach Fristablauf: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, BRCA-mutiert, FIGO-Stadien III und IV, Erhaltungstherapie)

Vom 21. September 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. September 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 21. September 2023 (BAnz AT 16.10.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Olaparib in der Fassung des Beschlusses vom 16. Januar 2020 (BAnz AT 28.02.2020 B2), zuletzt geändert am 19. Januar 2023, werden aufgehoben.

2. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Olaparib in der Fassung des Beschlusses vom 6. Juli 2023 nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:

Olaparib

Beschluss vom: 21. September 2023
In Kraft getreten am: 21. September 2023
BANz AT 26.10.2023 B2

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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. September 2023):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

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; Erhaltungstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Niraparib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Olaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

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; Erhaltungstherapie

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-32), sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
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 Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

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

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 Platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben; Erhaltungstherapie

ca. 520 – 630 Patientinnen

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: 31. August 2023):

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 Patientinnen mit Ovarialkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Gynäkologie und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Bevor eine Behandlung mit Lynparza zur Erstlinien-Erhaltungstherapie des high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms (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:

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 Platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben; Erhaltungstherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Olaparib	58 206,42 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Niraparib	46 717,31 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

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 Platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben; Erhaltungstherapie

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um ein in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des

ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. September 2023 in Kraft.

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

Berlin, den 21. September 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 26.10.2023 B2

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. März 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Olaparib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3. Juli 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olaparib (Neubewertung nach Fristablauf: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom)



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olaparib (Neubewertung nach Fristablauf: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, BRCA-mutiert, FIGO-Stadien III und IV, Erhaltungstherapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Olaparib
- **Handelsname:** Lynparza
- **Therapeutisches Gebiet:** Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.04.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.07.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.07.2023
- **Beschlussfassung:** Ende September 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-04-01-D-929)

Modul 1

(PDF 432,06 kB)

Modul 2

(PDF 922,50 kB)

Modul 3A

(PDF 1.012,01 kB)

Modul 4A

(PDF 3,19 MB)

Modul 4A Anhang 4G

(PDF 3,49 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

**Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olaparib (Neubewertung nach Fristablauf: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom
Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

(PDF 2,41 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Olaparib (Lynparza)

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.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige 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 Platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben; Erhaltungstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Olaparib als Monotherapie:

- Niraparib

Stand der Information: März 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 03.07.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 484,15 kB)

Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungsverfahren

(PDF 140,54 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.07.2023
 - Mündliche Anhörung: 07.08.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 31.07.2023 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word**

(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **24.07.2023** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Olaparib - 2023-04-01-D-929*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 07.08.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.07.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende September 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olaparib (Neubewertung nach Fristablauf: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom)
Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.06.2015 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)

[Verfahren vom 15.06.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.07.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.12.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.12.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.12.2020 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)

[Verfahren vom 01.09.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.11.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.01.2023 \(Beschlussfassung wird vorbereitet\)](#)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 7. August 2023 um 15:30 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Olaparib**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AstraZeneca GmbH	24.07.2023
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	21.07.2023
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	24.07.2023
MSD Sharp & Dohme GmbH	24.07.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	24.07.023
DGGG, DGHO, NOGGO	25.07.2023

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
AstraZeneca GmbH						
Fr. Specht	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Fimm	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Pahor	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Fr. Bölz	ja	nein	nein	nein	nein	ja
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Fr. Winkler	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Kirscher	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Fr. Dr. Amann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Rupp	ja	nein	nein	nein	nein	ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Fr. Dr. Schubert	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Griß	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGGG, DGHO, NOGGO						
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Prof. Dr. Lüftner	nein	ja	je	nein	nein	nein
Hr. PD Dr. Grabowski	nein	ja	ja	ja	ja	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	24 Juli 2023
Stellungnahme zu	Olaparib (Lynparza®)
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch V (SGB V) zu der am 03. Juli 2023 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Olaparib (Lynparza®) in der Indikation Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom und primäres Peritonealkarzinom (Vorgangsnummer 2023-04-01-D-929) Stellung.</p> <p>Olaparib (Lynparza®) wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtshilfe [FIGO]-Stadien III und IV) Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (<i>BRCA</i>)1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben (1). Mit dem Nutzendossier wurden die aktuellen Daten der internationalen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie SOLO1 mit Datenschnitt zum Zeitpunkt 7 Jahre nach Einschluss der letzten Studienpatientin als Grundlage für die Nutzenbewertung eingereicht (2).</p> <p>Basierend auf diesem Datenschnitt wurde das Mortalitätsrisiko unter Olaparib gegenüber Placebo nahezu halbiert. Für Patientinnen im Placebo-Arm betrug das mediane Gesamtüberleben (OS) 75,2 Monate,</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wohingegen das mediane OS für Patientinnen im Olaparib-Arm noch nicht erreicht war (2). Für das oben genannte Anwendungsgebiet (AWG) liegt mit den eingereichten Daten aus der Studie SOLO1 die längste Nachbeobachtungszeit zum OS unter einem Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase (PARP)-Inhibitor und somit die belastbarste Evidenz zur Unterstützung einer Therapieentscheidung vor.</p> <p>Gemäß dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 19. Januar 2023 sollten die aktuellen Ergebnisse zum OS aus der Studie SOLO1 für die erneute Nutzenbewertung gem. § 35a Absatz (Abs.) 3 SGB V von Olaparib im AWG nach Ablauf der Befristung herangezogen werden (3). Der G-BA benannte jedoch in einem Beratungsgespräch am 29. März 2023, kurz vor Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens zum 1. April 2023, Niraparib anstelle des <i>Beobachtenden Abwartens</i> als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für die erneute Nutzenbewertung von Olaparib im AWG (4). Aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zVT Niraparib waren die von AstraZeneca mit dem Dossier eingereichten Daten aus der Studie SOLO1 in Folge nicht länger relevant für die erneute Nutzenbewertung von Olaparib (5).</p> <p><u>Hintergrund:</u></p> <p>Olaparib wurde am 12. Juni 2019 als erster PARP-Inhibitor für die Erhaltungstherapie im oben genannten AWG zugelassen (1).</p> <p>Bereits kurz nach der Zulassung führten die Ergebnisse zum primären Endpunkt der Studie SOLO1, dem progressionsfreien Überleben (PFS), dazu, dass in der deutschen S3-Leitlinie (Version 4 von März 2020) für</p>	<p>Gemäß den Tragenden Gründen des Erstbeschlusses vom 16. Januar 2020 fand die Befristung ihren Grund darin, dass weitere klinische Daten aus der Studie SOLO-1 erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können.</p> <p>Der Erstbeschluss beruhte auf den Ergebnissen des Datenschnitts vom 17. Mai 2018, bei dem die vorliegenden Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben jedoch insbesondere aufgrund der seinerzeit geringen Anzahl eingetretener Ereignisse noch wenig aussagekräftig und daher nicht abschließend bewertbar waren.</p> <p>Für die erneute Nutzenbewertung von Olaparib nach Ablauf der Geltungsdauer des Beschlusses zum 1. April 2024 sollten im Dossier die erwarteten Ergebnisse aus der finalen Analyse zum Gesamtüberleben sowie zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der Studie SOLO-1 vorgelegt werden.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat den G-BA darüber informiert, dass zwischenzeitlich aktuelle Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus der Studie SOLO-1 verfügbar geworden sind.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patient:innen im AWG erstmals eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor empfohlen wurde (Empfehlungsgrad B, d. h. „sollte“), wobei zu diesem Zeitpunkt nur Daten für Olaparib vorlagen (6). Die Empfehlung für Olaparib in der Erstlinien-Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms gilt bis heute (7, 8).</p> <p>Im Rahmen der ersten Nutzenbewertung von Olaparib im vorliegenden AWG kam der G-BA zu dem Schluss, dass ein Zusatznutzen für Olaparib gegenüber der damaligen zVT, <i>Beobachtendem Abwarten</i>, auf Basis des primären Datenschnitts der Studie SOLO1 und den Daten zum PFS nicht belegt sei. Der Beschluss wurde aufgrund noch zu erwartender, weiterer wissenschaftlicher Erkenntnisse aus der noch laufenden Studie befristet (9, 10).</p> <p>Am 27. Oktober 2020 wurde Niraparib als zweiter PARP-Inhibitor auf Basis der Daten aus der Phase-III-Studie PRIMA als Monotherapie für die Erstlinien-Erhaltungstherapie von Patient:innen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom unabhängig vom Biomarker-Status zugelassen (11), was auch die aktuell gültige Version 5.1 der S3-Leitlinie reflektiert. Gemäß Leitlinie sollte beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (FIGO-Stadium III-IV) eine Erhaltungstherapie erfolgen (8). Als Erhaltungstherapie können nun Bevacizumab oder ein PARP-Inhibitor als Monotherapie oder eine Kombination aus beiden eingesetzt werden, wobei für letztere nur Daten zu Olaparib vorliegen (8, 12, 13).</p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung vom 20. Mai 2021 zu Niraparib als Monotherapie für die Erstlinien-Erhaltungstherapie von Patient:innen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom unabhängig vom Biomarker-</p>	<p>Dabei handelte es sich um die Ergebnisse eines präspezifizierten Datenschnitts zum Gesamtüberleben zum Zeitpunkt 7 Jahre nach Einschluss der letzten Studienpatientin.</p> <p>Zugleich hat der pharmazeutische Unternehmer dargelegt, dass die ereignisgesteuerte finale Analyse zum Gesamtüberleben später eintreten wird als ursprünglich erwartet.</p> <p>Um die Einbeziehung der neuen Ergebnisse zum präspezifizierten Datenschnitts zum Gesamtüberleben zum Zeitpunkt 7 Jahre nach Einschluss der letzten Studienpatientin der Studie SOLO-1 für die erneute Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V zeitnah zu ermöglichen, wurde die ursprünglich bis zum 1. April 2024 befristete Geltungsdauer des Beschlusses auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers auf den 1. April 2023 geändert.</p> <p>Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollten im Dossier die Ergebnisse des präspezifizierten Datenschnitts zum Zeitpunkt 7 Jahre nach Einschluss der letzten Studienpatientin zum Gesamtüberleben sowie zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie SOLO-1 vorgelegt werden.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Neubewertung nach Fristablauf die Ergebnisse des Datenschnitts zum Zeitpunkt 7 Jahre nach Einschluss der letzten Studienpatientin zum Gesamtüberleben sowie zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie SOLO-1 vor. Den Auflagen der Befristung kam der pharmazeutische Unternehmer damit nach.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Status kam der G-BA zu dem Schluss, dass ein Zusatznutzen gegenüber <i>Beobachtendem Abwarten</i> nicht belegt sei. Reife Daten zum Gesamtüberleben lagen zudem nicht vor (14).</p> <p>Bezugnehmend auf die Empfehlungen der S3-Leitlinie (Empfehlungsgrad B) führte der G-BA in den Tragenden Gründen zum Beschluss bezüglich der gewählten zVT für Niraparib aus, dass aus den vorliegenden Leitlinien nicht abgeleitet werden könne, dass eine Erhaltungstherapie regelhaft im vorliegenden AWG empfohlen werde. Neben dem <i>Beobachtenden Abwarten</i> bestimmte der G-BA Bevacizumab (nur nach einer Vortherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel und Bevacizumab) als zVT. Olaparib, welches knapp anderthalb Jahre zuvor für eine Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen, <i>BRCA1/2</i>-mutierten Ovarialkarzinoms zugelassen worden war, benannte er nicht als zVT und begründete dies damit, dass für Olaparib mit dem bis zum 1. April 2024 befristeten Beschluss vom 16. Januar 2020 im genannten AWG kein Zusatznutzen gegenüber <i>Beobachtendem Abwarten</i> festgestellt wurde und der therapeutische Stellenwert von Olaparib noch nicht abschließend beurteilbar sei. Der Beschluss zu Niraparib wurde durch den G-BA nicht befristet (14).</p> <p>Den Einsatz der Erstlinien-Erhaltungstherapie bei Patientinnen in der Versorgungsrealität beschreiben aktuelle Daten aus einer Zwischenanalyse der Qualitätssicherung der Therapie des Ovarialkarzinoms (QS-Ovar):</p> <p>Die QS-OVAR ist Teil des Aktionsprogramms der Kommission Ovar der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) mit dem Ziel, die</p>	<p>Aufgrund eines Therapiewandels im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie vom G-BA auf Basis des allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Niraparib für die vorliegende Bewertung nach Fristablauf bestimmt.</p> <p>Bei der vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung eingereichten Studie SOLO-1 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, in welcher Olaparib mit Placebo verglichen wird.</p> <p>Aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Niraparib ist die Studie SOLO-1 nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib geeignet und wird daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Insgesamt liegt aus den Unterlagen, die vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung vorgelegt worden sind, kein Nachweis eines Zusatznutzens im Vergleich zu Niraparib vor.</p> <p>Die weiteren Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Qualität der Therapie beim Ovarialkarzinom in Deutschland zu erfassen, zu analysieren und daraus Erkenntnisse zu gewinnen, die in Maßnahmen zur Qualitätssteigerung umgesetzt werden können (15, 16).</p> <p>Insgesamt erhielten von den bisher im Rahmen der QS-OVAR-Kohorte 2021 dokumentierten Patientinnen mit <i>BRCA1/2</i>-Mutation (mit Diagnose eines epithelialen Ovarialkarzinoms im 3. Quartal 2021), die grundsätzlich für eine Erhaltungstherapie ohne Bevacizumab in Frage kamen, ca. 91% eine Erhaltungstherapie mit Olaparib, während für jeweils ca. 4,5% der Patientinnen eine Therapie mit Niraparib oder das <i>Beobachtende Abwarten</i> gewählt wurde (15).</p> <p>Diese Daten implizieren, dass sich Olaparib seit seiner Zulassung auf Basis der Daten aus der Studie SOLO1 zum Therapiestandard im AWG entwickelt hat.</p> <p>Mit dem aktuellen 7-Jahres-Datenschnitt existiert für Olaparib inzwischen die beste Evidenz im Sinne der längsten Nachbeobachtungszeit zum Gesamtüberleben zu einem PARP-Inhibitor im AWG. Die Zulassungsstudie für Niraparib, PRIMA, hingegen hat 3 Jahre nach der Studie SOLO1, zum 07. Juli 2016, begonnen Patientinnen einzuschließen und folglich eine deutlich kürzere Nachbeobachtungszeit (17). Daten zum OS wurden mit dem zugehörigen Nutzendossier bisher lediglich zum Datenschnitt vom 17. November 2019 publiziert (18). Es liegen darüber hinaus keine aktualisierten Daten zum OS unter Niraparib aus der Studie PRIMA vor, weder für die Zielpopulation der Studie noch für die hier relevante Population der Patientinnen mit <i>BRCA1/2</i>-Mutation.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Ergänzung der zVT im AWG um das <i>Beobachtende Abwarten</i></u></p> <p>Aufgrund der Benennung von Niraparib als alleinige zVT für die erneute Nutzenbewertung von Olaparib im Rahmen des Beratungsgesprächs am 29. März 2023 (Beratungsanforderung 2023-B-011) durch den G-BA (4) konnten die Ergebnisse aus der Studie SOLO1 zu Olaparib im Vergleich mit Placebo nicht für die erneute Nutzenbewertung des IQWiG zu Olaparib im AWG berücksichtigt werden (5).</p> <p>Es ist festzustellen, dass auch die Durchführung eines für die vorliegende Nutzenbewertung adäquaten, indirekten Vergleichs von Olaparib mit Niraparib aufgrund unvollständiger Daten, insbesondere zum Gesamtüberleben in der Gruppe der Patient:innen mit einer <i>BRCA1/2</i>-Mutation aus der Studie PRIMA, nicht möglich ist.</p> <p>Bei der Bestimmung der zVT sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung vier Kriterien zu berücksichtigen (19):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das AWG haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist. 	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) <i>BRCA1/2</i>-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; Erhaltungstherapie</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Olaparib als Monotherapie:</p> <p>Niraparib</p> <p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im AWG gehören.</p> <p>Einordnung von Niraparib als zVT auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung:</p> <p>zu 1. Niraparib ist im AWG zugelassen (11).</p> <p>zu 2. Im vorliegenden AWG kommen keine nicht-medikamentösen Behandlungen in Betracht (8).</p> <p>zu 3. Der Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu dem Wirkstoff Niraparib vom 20. Mai 2021 (14) deckt das vorliegende AWG ab.</p> <p>zu 4. Die Bestimmung von Niraparib als zVT im vorliegend relevanten AWG durch den G-BA ist grundsätzlich insofern nachvollziehbar, als sie den Empfehlungen der S3-Leitlinie bezüglich der Durchführung einer Erstlinien-Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor (Empfehlungsgrad B, d. h. „sollte“) entspricht (8). Jedoch stellte der G-BA in seinem Beschluss vom 20. Mai 2021 fest, dass für Niraparib, vor dem Hintergrund, dass zur Nutzenbewertung keine vollständigen Studiendaten vorlagen, kein Zusatznutzen gegenüber <i>Beobachtendem Abwarten</i> vorliege. Hinzu kommt, dass entsprechend den Ausführungen des G-BA zur zVT im genannten Beschluss aus den vorliegenden Leitlinienempfehlungen bzw. dem zugehörigen Empfehlungsgrad, nicht abgeleitet werden kann, dass eine Erhaltungstherapie regelhaft im vorliegenden AWG empfohlen wird (14, 20).</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. <p>Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es ist basierend auf den oben beschriebenen Kriterien nicht sachgemäß, Niraparib als alleinige zVT im AWG heranzuziehen.</p> <p>Der Ansicht von AstraZeneca nach steht die Nicht-Berücksichtigung der Ergebnisse der Studie SOLO1 für die erneute Nutzenbewertung von Olaparib im AWG aufgrund der Bestimmung von Niraparib als alleinige zVT darüber hinaus in starkem Widerspruch zur Versorgungsrealität, in der eben diese Daten bei der Behandlung von Patient:innen durchaus Berücksichtigung finden: Für die Wahl einer patientenindividuell geeigneten Therapie ist neben der aktuellen Versorgungssituation stets die gesamte, aktuell verfügbare Evidenz einzubeziehen. Für die Therapieentscheidung bei Patient:innen mit <i>BRCA1/2</i>-Mutation sind deshalb die einzigartigen Ergebnisse zum OS mit einer Nachbeobachtungszeit von im Median 7 Jahren aus der Studie SOLO1 von großer Bedeutung. Daten mit einer solch hohen Versorgungsrelevanz sollten dementsprechend auch im Rahmen der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden.</p> <p>Nach Ansicht von AstraZeneca ist neben Niraparib somit weiterhin auch das <i>Beobachtende Abwarten</i> als zVT im vorliegenden AWG zu benennen.</p> <p>Entsprechend ist für Olaparib im vorliegenden AWG aus Sicht von AstraZeneca unter Berücksichtigung der 7-Jahres-Daten der Studie SOLO1 gegenüber dem <i>Beobachtenden Abwarten</i> ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen abzuleiten (2), der maßgeblich auf einer erheblichen und klinisch hochrelevanten Reduktion des</p>	<p>Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht, 5. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder 6. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist. <p>Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.</p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>zu 1. Neben Olaparib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mortalitätsrisikos um 45% und damit einer zuvor nicht erreichten Verlängerung des Gesamtüberlebens basiert.	<p>Bevacizumab, Carboplatin, Cisplatin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Epirubicin, Niraparib, Paclitaxel, Treosulfan und Melphalan.</p> <p>zu 2. Es kommen keine nicht-medikamentösen Behandlungen in Betracht.</p> <p>zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien für die Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms nach Platin-basierter Erstlinienchemotherapie vor:</p> <p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:</p> <ul style="list-style-type: none">– Olaparib: Beschluss vom 20. April 2023– Olaparib: Beschluss vom 16. Januar 2020– Niraparib: Beschluss vom 20. Mai 2021 <p>zu 4.</p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Laut aktuellen Leitlinien wird als Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom eine Chemotherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel empfohlen.</p> <p>Im Anschluss an eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie sollte beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom eine zusätzliche Erhaltungstherapie erfolgen.</p> <p>Hierbei kommen gemäß aktueller Leitlinien PARP-Inhibitoren, der Wirkstoff Bevacizumab oder die Kombination eines PARP-Inhibitors mit Bevacizumab in Betracht.</p> <p>Die Kombination eines PARP-Inhibitors mit Bevacizumab als Erhaltungstherapie wird laut aktueller S3-Leitlinie bei Patientinnen nach Ansprechen und Abschluss einer Platin-basierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab, deren Tumor einen positiven Status des homologen Rekombinationsmangels (HRD), definiert durch BRCA 1/2-Mutation oder/und genomische Instabilität, aufweist, empfohlen. Diesbezüglich liegen gemäß S3-Leitlinie bisher nur Daten für den Wirkstoff Olaparib vor.</p> <p>Die Erhaltungstherapie mit Bevacizumab ist indiziert, wenn die Primärtherapie ebenfalls die Anwendung von Bevacizumab beinhaltet.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In diesem Fall wird gemäß der Fachinformation zu Bevacizumab eine Bevacizumab-Monotherapie im Anschluss an die Bevacizumab-haltige Primärtherapie angewendet.</p> <p>Gemäß vorliegendem, dem Beschluss zugrundeliegenden Anwendungsgebiet, wird Olaparib als Monotherapie bei Patientinnen mit Ansprechen (vollständig oder partiell) nach einer Platin-basierten Erstlinienchemotherapie ohne Bevacizumab angewendet.</p> <p>Ausgehend von einer Platin-basierten Erstlinienchemotherapie ohne Bevacizumab kommen gemäß vorliegender Evidenz für die Erhaltungstherapie der Wirkstoff Bevacizumab sowie die Kombination von Bevacizumab mit Olaparib nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p> <p>Als PARP-Inhibitor ist neben Olaparib als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem BRCA1/2-mutierten, high-grade epithelialen Ovarialkarzinom (zu bewertender Wirkstoff), Niraparib (unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus) zugelassen.</p> <p>Für Niraparib wurde mit Beschluss vom 20. Mai 2021 kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendem Abwarten festgestellt, vor dem Hintergrund, dass zur Nutzenbewertung keine vollständigen Studiendaten vorlagen.</p> <p>Entsprechend der Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellt der therapeutische Standard in der Erstlinientherapie von Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten, high-grade epithelialen</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen haben, eine Erhaltungstherapie unter Einsatz eines PARP-Inhibitors (Niraparib oder Olaparib), eines PARP-Inhibitors in Kombination mit Bevacizumab (Olaparib) sowie Bevacizumab bei Kontraindikationen gegen PARP-Inhibitoren, dar.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz wird vom G-BA der PARP-Inhibitor Niraparib als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite I.6 Zeile 17 ff	<p><i>Stellungnahme zur Relevanz der Daten aus der Studie SOLO1</i></p> <p><u>IQWiG Nutzenbewertung</u></p> <p>In seiner Bewertung kommt das IQWiG zu folgendem Ergebnis: „Für die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde keine relevante Studie identifiziert. Die vom pU vorgelegte Studie SOLO1 ist eine doppelblinde randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Olaparib mit Placebo im vorliegenden Anwendungsgebiet. Aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Niraparib ist die Studie SOLO1 nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib geeignet.</p> <p>Ergebnisse zum Zusatznutzen: Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“</p> <p><u>Position von AstraZeneca</u></p> <p>Aus Sicht von AstraZeneca steht die Bestimmung von Niraparib als alleinige zVT im AWG durch den G-BA nicht im Einklang mit den Kriterien nach</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>5. Kapitel § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung. Die daraus resultierende Nicht-Berücksichtigung der 7-Jahres-Daten aus der Studie SOLO1 in der Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V steht darüber hinaus in starkem Widerspruch zu der Relevanz der Daten für die reale Versorgung von Patient:innen im AWG.</p> <p><i>Die Ergebnisse der Studie SOLO1 und medizinischer Zusatznutzen</i></p> <p>Nachfolgend werden die Ergebnisse der Studie SOLO1, die aus Sicht von AstraZeneca für die Nutzenbewertung von Olaparib im AWG gegenüber der zVT <i>Beobachtendes Abwarten</i> zu berücksichtigen sind, sowie der daraus resultierende medizinische Zusatznutzen erläutert.</p> <p>Basierend auf dem aktuellen Datenschnitt wurde das Mortalitätsrisiko unter Olaparib gegenüber <i>Beobachtendem Abwarten</i>, operationalisiert durch Placebo, statistisch signifikant und klinisch relevant um 45% verringert und damit nahezu halbiert (HR [95%-KI]: 0,55 [0,40; 0,76]; p=0,0004). Für Patientinnen im Placebo-Arm betrug das mediane OS 75,2 Monate, wohingegen das mediane OS für Patientinnen im Olaparib-Arm noch nicht erreicht war. Nach 7 Jahren betrug der geschätzte Anteil noch lebender Patientinnen im Olaparib-Arm 67%, während im Placebo-Arm lediglich 46,5% der Patientinnen am Leben waren. Diese Ergebnisse bedeuten eine im Ausmaß große Verlängerung des Gesamtüberlebens, die</p>	<p>Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Olaparib als Erhaltungstherapie bei 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 Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben, nicht belegt ist.</p> <p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>in der Zielpopulation bisher durch keinen anderen Wirkstoff erreicht wurde (2). Die Erhaltungstherapie mit Olaparib als Monotherapie wurde über einen begrenzten Zeitraum von 24 Monaten gegeben. Der anhaltende positive Effekt der Therapie weit über diesen Behandlungszeitraum hinaus ist bemerkenswert.</p> <p>Darüber hinaus verringert die Erhaltungstherapie mit Olaparib das Auftreten von Rezidiven bei Patientinnen mit Tumorfreiheit nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie deutlich (2). Das Auftreten eines Rezidivs ist beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom vor dem Hintergrund des kurativen Therapieansatzes direkt patientenrelevant, denn es geht mit einer deutlichen Verschlechterung der Prognose und dem Scheitern des Heilungsversuches einher (21, 22). Die meisten Rezidive treten gemäß einer Analyse der AGO-Datenbank bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom vorwiegend im Zeitraum zwischen 2 und 3 Jahren nach Abschluss der Primärtherapie auf (23). Dieser Zeitraum ist durch die 7-Jahres-Daten der Studie SOLO1 abgedeckt. In der Studie SOLO1 lag der Anteil der Patientinnen, die nach Abschluss der Platin-basierten Chemotherapie tumorfrei waren und im weiteren Verlauf ein Rezidiv erlitten oder verstarben, im Olaparib-Arm auch nach 7 Jahren nur bei 43,2% und war damit deutlich geringer als im Placebo-Arm (72,9%). Es zeigte sich somit ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Olaparib. Das mediane rezidivfreie Überleben (RFS) betrug im Olaparib-Arm 77,5 Monate, während dieses im Placebo-Arm lediglich</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eines Hinweises auf einen erheblichen Zusatznutzen für Olaparib gegenüber der im zu bewertenden Dossier herangezogenen zVT <i>Beobachtendes Abwarten</i> gerechtfertigt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Für das vorliegende AWG wird neben Niraparib das <i>Beobachtende Abwarten</i> als zVT festgelegt.</p> <p>In der Gesamtschau der Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse sowie im Einklang mit § 5 Abs. 7 Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) zeigt sich für Olaparib in der Zielpopulation eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Es ergibt sich somit in der Gesamtabwägung ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber dem <i>Beobachtenden Abwarten</i> in der Zielpopulation.</p>	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Niraparib bestimmt. Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Olaparib als Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV)</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und / oder somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben, nicht belegt ist.

Literaturverzeichnis

1. AstraZeneca AB. Fachinformation. Lynparza® (Olaparib) 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: März 2023.
2. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung Olaparib (Lynparza®). Modul 4 A: Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Stand: 31. März 2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Olaparib (neues Anwendungsgebiet: high-grade epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, BRCA-Mutation, Erhaltungstherapie). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9208/2023-01-19_AM-RL-XII_Olaparib_D-464_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.07.2023]
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2023-B-011, Olaparib zur Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms. 2023.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1575. Olaparib (Ovarialkarzinom; Erstlinie Erhaltung) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6477/2023-04-01_Nutzenbewertung_IQWiG_Olaparib-D-929.pdf. [Zugriff am: 03.07.2023]
6. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 4.0 AWMF-Registernummer: 032/035OL. März 2020. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Ovarialkarzinom/Version_4/LL_Ovarialkarzinom_Langversion_4.0.pdf. [Zugriff am: 20.07.2023]
7. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 5.0 AWMF-Registernummer: 032/035OL. September 2021. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Ovarialkarzinom/Version_5/LL_Ovarialkarzinom_Langversion_5.0.pdf. [Zugriff am: 20.07.2023]
8. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 5.1 AWMF-Registernummer: 032/035OL. Mai 2022. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/LL_Ovarialkarzinom_Langversion_5.1.pdf. [Zugriff am: 20.07.2023]
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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). 2020. Verfügbar unter:

https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4133/2020-01-16_AM-RL-XII_Olaparib_D-464_BAnz.pdf. [Zugriff am: 20.07.2023]

10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6286/2020-01-16_AM-RL-XII_Olaparib_D-464_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.07.2023]

11. GlaxoSmithKline (Ireland) Limited. Fachinformation. Zejula® (Niraparib) 100 mg Filmtabletten. Stand der Information: Mai 2023.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Olaparib (Neubewertung nach Fristablauf: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom; Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie; HRD-positiv; Kombination mit Bevacizumab). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9440/2023-04-20_AM-RL-XII_Olaparib_D-885_TrG.pdf. [Zugriff am: 19.07.2023]

13. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Perol D, Gonzalez-Martin A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2416-28.

14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Niraparib (Neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, FIGO-Stadien III und IV, Erhaltungstherapie). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7544/2021-05-20_AM-RL-XII_Niraparib_D-607_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.07.2023]

15. Harter P, Pfisterer J, Hilpert F, Sehouli J, Kerkmann M, Holtmann L, et al. Daten zur Therapie des Ovarialkarzinoms auf Basis der AGO Qualitätssicherung „QS-OVAR 2021“. 27. April 2023.

16. Harter P, Pfisterer J, Hilpert F, Sehouli J, Lamparter C, Kerkmann M, et al. Therapiequalität des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms in Deutschland. Daten der QS-OVAR der AGO Studiengruppe, unterstützt von AGO Kommission OVAR, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGOG), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Nordost-Deutsche Gesellschaft für Gyn. Onkologie (NOGGO). *Frauenarzt*. 2020;61(3):182-8.

17. ClinicalTrials.gov. A Study of Niraparib (GSK3985771) Maintenance Treatment in Participants With Advanced Ovarian Cancer Following Response on Front-Line Platinum-Based Chemotherapy. 2023. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02655016?term=PR-30-5017-C&draw=2&rank=1>. [Zugriff am: 20.07.2023]

18. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung Niraparib (Zejula®). Modul 4 A: Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit

therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Stand: 23. November 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4234/2020-11-23_Modul4A_Niraparib.pdf. [Zugriff am: 19.07.2023]

19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008. - veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 - in Kraft getreten am 1. April 2009 - zuletzt geändert durch den Beschluss vom 15. Dezember 2022 - veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 06.04.2023 B2. In Kraft getreten am 7. April 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3114/VerfO_2022-12-15_iK_2023-04-07.pdf. [Zugriff am: 20.07.2023]

20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Niraparib (Neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, FIGO-Stadien III und IV, Erhaltungstherapie). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4839/2021-05-20_AM-RL-XII_Niraparib_D-607_BAnz.pdf. [Zugriff am: 19.07.2023]

21. Mahner S, Trillsch F, Harter P, Hilpert F, Pfisterer J, Du Bois A, et al. Moderne Therapieoptionen beim Ovarialkarzinom. 2013.

22. Busse A, Denkert C, Harter P, Kraywinkel K, Lüftner D, Schmalfeldt B, et al. Onkopedia Leitlinie Ovarialkarzinom. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand Juli 2023. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/ovarialkarzinom/@@guideline/html/index.html#ID0EPBAG>. [Zugriff am: 20.07.2023]

23. du Bois A, Heitz F, Reuss A. Survival of patients with advanced epithelial ovarian cancer-adapted to SOLO-1 selection criteria- a meta-analysis of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)-OVAR meta-data base including 4,856 patients. 2019.

5.2 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	21. Juli 2023
Stellungnahme zu	Olaparib (Lynparza) Neubewertung nach Fristablauf
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Prinzregentenplatz 9 81675 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 03.07.2023 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführte Nutzenbewertung gem. §35a SGB V für den Wirkstoff Olaparib (Handelsname: Lynparza) als Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV), BRCA1/2-mutierten, high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben.</p> <p>GSK vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen u.a. den PARP-Inhibitor Zejula (Niraparib) in Deutschland, der durch den G-BA im vorliegenden Verfahren als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt wurde.</p> <p>Zejula wird angewendet als:</p> <ul style="list-style-type: none">• Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelalem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer Platin- basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben.	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, high-grade serösen epithelialen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden <p>Als Zulassungsinhaber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Niraparib ist GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG unmittelbar in dem Verfahren betroffen und nimmt gemäß Kap. 5 §19 Verfo G-BA zu allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung.</p>	
<p>Einbindung von Patientenorganisationen / Patientenvertretern</p> <p>Auf S. 2 der Nutzenbewertung stellt das IQWiG fest:</p> <p>„Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.“</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Olaparib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>GSK befürwortet die Einbindung von Betroffenen, beziehungsweise Patientenorganisationen in allen Dossierbewertungen. Aufgrund des Fehlens von Rückmeldungen aus Patientensicht, vor allem zu patientenrelevanten Endpunkten, unterliegt im vorliegenden Fall aus Sicht von GSK ein zumindest „nicht-quantifizierbares“ Verzerrungspotential.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.3 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	24.07.2023
Stellungnahme zu	Olaparib (Lynparza®) (Neubewertung nach Fristablauf: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, BRCA-mutiert, FIGO-Stadien III und IV, Erhaltungstherapie) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 2023-04-01-D-929
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstraße 29 80636 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Seit 12.06.2019 ist Olaparib (Lynparza®) als Monotherapie angezeigt 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, 2]</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung für diese Indikation erfolgte am 03.07.2023 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). [3]</p> <p>Die Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zur Nutzenbewertung von Olaparib (Lynparza®) im Anwendungsgebiet (AWG) Stellung zu nehmen. Als Zulassungsinhaber von nab-Paclitaxel (Abraxane®) [4] ist BMS im Bereich der gynäkologischen Tumoren aktiv tätig und erforscht darüber hinaus auch speziell Arzneimittel im Indikationsgebiet des Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms. BMS reicht somit zur Nutzenbewertung von Olaparib (2023-04-01-D-929) eine Stellungnahme als betroffenes Unternehmen ein.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>ZVT-Änderung im vorliegenden Anwendungsgebiet</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) AstraZeneca GmbH hat für den zu bewertenden Wirkstoff Olaparib bereits in einem früheren</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder</u></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.04.2024 aus, da die Daten des seinerzeit vorliegenden Datenschnitts der Studie SOLO1 für das Gesamtüberleben wenig aussagekräftig waren. [3]</p> <p>Nachdem der pU den G-BA darüber informiert hatte, dass durch einen zusätzlichen Datenschnitt aktuelle Ergebnisse der Studie SOLO1 zum Gesamtüberleben verfügbar geworden seien, wurde die ursprüngliche Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses bis zum 01.04.2023 verkürzt, um die Einbeziehung dieser Ergebnisse für die erneute Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V zeitnah zu ermöglichen. [3]</p> <p>Der pU führt aus, dass der G-BA im Rahmen eines Beratungsgesprächs am 29.03.2023 eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) im Vergleich zum vorherigen Nutzenbewertungsverfahren (Beschlussfassung: Januar 2020) vornahm. [2] Durch die Änderung der zVT von „Beobachtendes Abwarten“ hin zu „Niraparib“ als alleinige zVT ist die vom pU vorgelegte Studie SOLO1 (Olaparib vs. Placebo) nicht mehr relevant und ein Zusatznutzen gegenüber der zVT folglich nicht belegbar. [3]</p> <p>Insgesamt stimmt BMS mit dem G-BA überein, dass im vorliegenden AWG „Niraparib“ als zVT berücksichtigt werden sollte. Allerdings kommt für ein Teil der Patienten nach wie vor auch „Beobachtendes Abwarten“ in Betracht und sollte folglich ebenfalls Bestandteil des zVT-Korbes sein. BMS folgt dementsprechend dem pU und betrachtet in der vorliegenden Nutzenbewertung „Beobachtendes Abwarten oder Niraparib“ als angemessene zVT. Die vom pU vorgelegte Studie SOLO1 ist somit für die</p>	<p><u>somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben; Erhaltungstherapie</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Olaparib als Monotherapie: Niraparib</p> <p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nutzenbewertung nach wie vor relevant und ein Zusatznutzen gegenüber der zVT folglich belegbar.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. <p>Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>7. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,</p> <p>8. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder</p> <p>9. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.</p> <p>Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.</p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>zu 1. Neben Olaparib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:</p> <p>Bevacizumab, Carboplatin, Cisplatin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Epirubicin, Niraparib, Paclitaxel, Treosulfan und Melphalan.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zu 2. Es kommen keine nicht-medikamentösen Behandlungen in Betracht.</p> <p>zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien für die Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms nach Platin-basierter Erstlinienchemotherapie vor:</p> <p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Olaparib: Beschluss vom 20. April 2023 – Olaparib: Beschluss vom 16. Januar 2020 – Niraparib: Beschluss vom 20. Mai 2021 <p>zu 4.</p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Laut aktuellen Leitlinien wird als Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom eine Chemotherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel empfohlen.</p> <p>Im Anschluss an eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie sollte beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom eine zusätzliche Erhaltungstherapie erfolgen.</p> <p>Hierbei kommen gemäß aktueller Leitlinien PARP-Inhibitoren, der Wirkstoff Bevacizumab oder die Kombination eines PARP-Inhibitors mit Bevacizumab in Betracht.</p> <p>Die Kombination eines PARP-Inhibitors mit Bevacizumab als Erhaltungstherapie wird laut aktueller S3-Leitlinie bei Patientinnen nach Ansprechen und Abschluss einer Platin-basierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab, deren Tumor einen positiven Status des homologen Rekombinationsmangels (HRD), definiert durch BRCA 1/2-Mutation oder/und genomische Instabilität, aufweist, empfohlen. Diesbezüglich liegen gemäß S3-Leitlinie bisher nur Daten für den Wirkstoff Olaparib vor.</p> <p>Die Erhaltungstherapie mit Bevacizumab ist indiziert, wenn die Primärtherapie ebenfalls die Anwendung von Bevacizumab beinhaltet. In diesem Fall wird gemäß der Fachinformation zu</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bevacizumab eine Bevacizumab-Monotherapie im Anschluss an die Bevacizumab-haltige Primärtherapie angewendet.</p> <p>Gemäß vorliegendem, dem Beschluss zugrundeliegenden Anwendungsgebiet, wird Olaparib als Monotherapie bei Patientinnen mit Ansprechen (vollständig oder partiell) nach einer Platin-basierten Erstlinienchemotherapie ohne Bevacizumab angewendet.</p> <p>Ausgehend von einer Platin-basierten Erstlinienchemotherapie ohne Bevacizumab kommen gemäß vorliegender Evidenz für die Erhaltungstherapie der Wirkstoff Bevacizumab sowie die Kombination von Bevacizumab mit Olaparib nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p> <p>Als PARP-Inhibitor ist neben Olaparib als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem BRCA1/2-mutierten, high-grade epithelialen Ovarialkarzinom (zu bewertender Wirkstoff), Niraparib (unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus) zugelassen.</p> <p>Für Niraparib wurde mit Beschluss vom 20. Mai 2021 kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendem Abwarten festgestellt, vor dem Hintergrund, dass zur Nutzenbewertung keine vollständigen Studiendaten vorlagen.</p> <p>Entsprechend der Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellt der therapeutische Standard in der Erstlinientherapie von Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten, high-grade epithelialen</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen haben, eine Erhaltungstherapie unter Einsatz eines PARP-Inhibitors (Niraparib oder Olaparib), eines PARP-Inhibitors in Kombination mit Bevacizumab (Olaparib) sowie Bevacizumab bei Kontraindikationen gegen PARP-Inhibitoren, dar.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz wird vom G-BA der PARP-Inhibitor Niraparib als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Lynparza® 100mg/150mg Filmtabletten [online]. 03.2023. [Aufgerufen am 17.07.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/021996>
2. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen BRCA1/2-mutierten, high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben. Modul 1 [online]. 2023 [Aufgerufen am 17.07.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6472/2023_03_31_Modul1_Olaparib.pdf
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Olaparib (Ovarialkarzinom; Erstlinie Erhaltung) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung) [online]. 2023 [Aufgerufen am 17.07.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6477/2023-04-01_Nutzenbewertung_IQWiG_Olaparib-D-929.pdf
4. Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Abraxane® 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion [online]. 04.2021_2. [Aufgerufen am 17.07.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/012534>

5.4 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	24. Juli 2023
Stellungnahme zu	Olaparib (Lynparza®)
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ungedeckter therapeutischer Bedarf:</p> <p>Das IQWiG zieht die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegte Studie SOLO1 aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Niraparib nicht zur Nutzenbewertung heran [1].</p> <p>Der pU stellt aufgrund der schlechten Prognose und den limitierten Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet einen hohen medizinischen Bedarf an effektiven und gut verträglichen Behandlungsmöglichkeiten in der Erhaltungstherapie fest [2].</p> <p>MSD stimmt dem pU zu, dass für Patienten mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) BRCA-mutierten, high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben, effektivere Behandlungsmethoden erforderlich sind.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die vom pU vorgelegten Studienergebnisse sollten für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Olaparib als Erhaltungstherapie bei 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 Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben, nicht belegt ist.</p>

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1575 Olaparib (Ovarialkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Stand: 15.06.2023. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6477/2023-04-01_Nutzenbewertung_IQWiG_Olaparib-D-929.pdf [letzter Zugriff: 20.07.2023]
2. AstraZeneca. Modul 3a Olaparib (Lynparza®) AstraZeneca GmbH – Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Stand: 31.03.2023. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6474/2023_03_31_Modul3A_Olaparib.pdf [letzter Zugriff: 20.07.2023]

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.5 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	24.7.2023
Stellungnahme zu	Olaparib (Lynparza)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 3. Juli 2023 eine Nutzenbewertung zu Olaparib (Lynparza) von AstraZeneca GmbH veröffentlicht.</p> <p>Olaparib ist u. a. zugelassen 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. In der ersten Bewertung des Anwendungsgebiets im Jahr 2020 sah der G-BA einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Der Beschluss wurde befristet, um die finalen Analysen aus der Studie SOLO1 mit einem Vergleich zum beobachtenden Abwarten zu bewerten. Für die Neubewertung ändert der G-BA jedoch seine zweckmäßige Vergleichstherapie und legt Niraparib fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die Studie SOLO1 mit einem Vergleich wird als nicht verwertbar eingestuft. Der Hersteller beansprucht hingegen einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen basierend auf der inzwischen gezeigten deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens.</p> <p>Im Entwurf für die Benennung von Kombinationen benennt der G-BA keinen in Kombination einsetzbaren Wirkstoff.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kriterien der Festlegung und Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung oder Gründe für die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Olaparib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.6 Stellungnahme der (DGGG) Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, (DGHO) Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der (NOGGO) Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie

Datum	24. Juli 2023
Stellungnahme zu	Olaparib
Stellungnahme von	DGGG Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie NOGGO Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Dieses erneute Verfahren zum Einsatz von Olaparib (Lynparza®) wird nach Ablauf der im ersten Verfahren gesetzten Frist durchgeführt. Olaparib ist zugelassen für die Erhaltungstherapie von Patientinnen mit einem fortgeschrittenen BRCA1/2-mutierten, high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom (Tubenkarzinom) oder primären Peritonealkarzinom und kompletter oder partieller Remission nach Platin-basierter Erstlinien-Chemotherapie. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>Niraparib</td> <td>erheblich</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der von uns im folgenden verwendete Terminus „Ovarialkarzinom“ umfasst die gesamte Zulassungsindikation „high-grade epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom“. • Zum Zeitpunkt der Studienplanung war beobachtendes Abwarten die korrekte Vergleichstherapie. In der Versorgung ist Niraparib die angemessene Vergleichstherapie. Eine Erhaltungstherapie mit Bevacizumab ist ebenfalls zugelassen. 				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	Niraparib	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>	
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																			
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																		
-	Niraparib	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-																		

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Basis der frühen Nutzenbewertung ist SOLO1, eine prospektive, internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit einer 2:1 Randomisierung zugunsten des Olaparib-Arms. Eingeschlossen wurden nur Patientinnen mit Nachweis einer BRCA1/2-Mutation. • Olaparib führte gegenüber Placebo zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien (HR 0,34; $p < 0,0001$) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,55; $p = 0,0004$). Das präspezifizierte Signifikanzniveau von $p < 0,0001$ wurde bei der Gesamtüberlebenszeit nicht erreicht. Daten zum Vergleich gegenüber Niraparib liegen nicht vor. • Die Rate schwerer Nebenwirkungen entspricht dem Substanzklassenspektrum der PARP-Inhibitoren. Neue Hinweise auf schwere unerwünschte Ereignisse ergaben sich nach längerer Nachbeobachtungszeit nicht. • Die Auswertungen zur Lebensqualität und zum Patient-Reported-Outcome zeigen numerische, aber keine signifikanten Veränderungen. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Olaparib in der Erhaltungstherapie den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). <p>Olaparib gehört zum Standard in der Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms nach erfolgreicher Induktion mit einer platinhaltigen Chemotherapie.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Pro Jahr erkrankten in Deutschland etwa 7.000 - 7.500 Frauen an einem Ovarialkarzinom, die Erkrankungsrate wird für das Jahr 2022 auf 6.800 geschätzt [1]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt statistisch bei 69 Jahren, in der Versorgung zwischen 60 und 70 Jahren. Neben allgemeinen Risiken wie Alter, Übergewicht und hormonellen Faktoren ist die genetische Prädisposition relevant. Frauen mit einer hereditären BRCA-Keimbahnmutation haben – je nachdem, ob eine BRCA1- oder BRCA2-Mutation vorliegt – bis zum 70. Lebensjahr ein Erkrankungsrisiko von 17 - 59% für ein Ovarialkarzinom. Außerdem erkranken sie rund 20 Jahre früher an Krebs als Frauen ohne</p>	<p>Die weiteren einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>entsprechende genetische Belastung. Häufigste histologische Entität sind die serösen Karzinome, sie machen etwa 80% der Fälle aus.</p> <p>Die Erkrankungs- und Sterberaten sind in den letzten 15 Jahren zwar langsam gesunken, die krebsspezifische 10-Jahres-Überlebensrate lag aber im Jahr 2018 nur bei 33% [1]. In den Stadium I und II ist die Therapie kurativ, auch in den Stadien III und IV ist eine Kuration und Langzeitkontrolle erreichbar. Die große Mehrzahl der Patientinnen wird erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Nichtsdestotrotz ist die Rezidiv- und Progressionsgefahr in den fortgeschrittenen Stadien sehr hoch und meist mit erheblichen, zum Teil lebensbedrohlichen Symptomen assoziiert, so dass für diese Patientinnen ein hoher Bedarf an Erhaltungstherapien zur Symptom- und Progressionskontrolle besteht.</p> <p>Aufgrund fehlender Vorsorge-, Screening und Früherkennungsmethoden lässt sich die Überlebenszeit der Patientinnen aktuell nur über operative und medikamentöse Therapiekonzepte signifikant verbessern.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die große Mehrzahl der Patientinnen wird erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom wird nach abgeschlossener operativer Behandlung mit dem Ziel der maximal tumorreduktiven Chirurgie eine systemische Therapie empfohlen [2, 3]. Die aktuelle S3 Leitlinie empfiehlt eine Erstlinienchemotherapie für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (II–IV) aus Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m² über 3 h i.v. für insgesamt 6 Zyklen alle 3 Wochen [2].</p> <p>Die Empfehlungen der S3 Leitlinien zur Erhaltungstherapie sind [2]:</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
8.6.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2021
Empfehlungsgrad B	Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (III-IV) sollte eine zusätzliche Erhaltungstherapie erfolgen.	
Level of Evidence 1+	<u>Primärstudien:</u> [393-395] [396-399]	
8.7.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2021
Empfehlungsgrad 0	Als Erhaltungstherapie können folgende Substanzklassen oder Kombinationen eingesetzt werden: <ul style="list-style-type: none"> • Bevacizumab • PARP-Inhibitor • PARP-Inhibitor + Bevacizumab* 	
Level of Evidence 1+	<u>Primärstudien:</u> [396-400] *Bei Patientinnen nach Ansprechen und Abschluß einer Platin-basierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab deren Tumor einen positiven Status des homologen Rekombinationsmangels (HRD) aufweist, definiert durch BRCA1/2 Mutation und / oder genomische Instabilität. Daten hierfür liegen nur für Olaparib vor.	
Graphisch sind die Empfehlungen in Onkopedia dargestellt [3]:		

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Empfohlen wird die Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko, definiert als high-grade Karzinome im Stadium III und IV mit partieller oder kompletter Remission nach Chemotherapie.</p> <p>Olaparib war der erste orale, niedermolekulare PARP-Inhibitor. PARP-Inhibitoren verhindern, dass durch Zytostatika induzierte DNS-Schäden durch Poly(ADP-ribose) Polymerasen (PARP) repariert werden. Daten zur Wirksamkeit von Olaparib in der Erhaltungstherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom nach erfolgreicher Induktion mit einer platinbasierten Chemotherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p>	

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
Tabelle 2: Olaparib in der Erhaltungstherapie des mBRCA1/2-mutierten Ovarialkarzinoms nach Ansprechen auf eine platinhaltige Erstlinienchemotherapie						
Quelle	Patientinnen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PFÜ ² (HR ³)	ÜLZ ⁴ (HR ³)
DiSilvestro SOLO1 [4]	FIGO III/IV BRCA1/2 mut ⁵	Placebo	Olaparib	391	13,8 vs 56,0 ⁶ 0,34 ⁷ p < 0,0001	75,2 vs n.e. ⁸ 0,55 p = 0,0004
Ray-Coquard [5]	FIGO III/IV BRCA1/2 mut ⁵	Bevacizumab + Placebo	Bevacizumab + Olaparib	237	21,7 vs 60,7 0,45 ⁶ p < 0,0001	66,9 vs 75,2 ⁸ 0,60 (KI 0,39-0,93)
Gonzalez-Martin [6]	FIGO III/IV BRCA1/2 mut ⁵	Placebo	Niraparib	223	11,5 vs 31,5 ⁵ 0,45 ⁶ (KI 0,23-0,64)	
¹ N - Anzahl Patienten; ² PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁵ BRCA1/2 mut – BRCA1 oder 2 mutiert (Keimbahn oder somatisch); ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. e. – Median nicht erreicht;						

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DGGG, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Olaparib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Im ersten Verfahren hatte der G-BA „beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entsprach nicht dem deutschen Versorgungskontext, in dem häufig Bevacizumab in der Erstlinie als Erhaltungstherapie eingesetzt, basierend auf zwei im Jahr 2011 publizierten, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien mit Nachweis einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens [4, 5]. Jetzt wurde Niraparib als Vergleichstherapie festgelegt. Diese Festlegung ist korrekt, aber wiederum aufgrund des Fehlens von Bevacizumab nicht vollständig.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>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; Erhaltungstherapie</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Olaparib als Monotherapie: Niraparib</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist SOLO1, eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Olaparib-Arms. Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist SOLO1, eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Olaparib-Arms. Sowohl Patientinnen aus den USA als auch europäisches</p>	<p>Für die erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der befristeten Geltungsdauer des Beschlusses vom 16. Januar 2020 legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie SOLO-1 vor.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	<p>Länder wurden in die Studie eingeschlossen, deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [8]. Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt.</p> <p>Das mediane Alter der eingeschlossenen Patientinnen lag bei 53 Jahren.</p> <p>Tabelle 3 zeigt den Einsatz von PARP-Inhibitoren im weiteren Therapieverlauf in den beiden Studienarmen.</p> <p><i>Tabelle 3: Einsatz von PARP-Inhibitoren im weiteren Therapieverlauf [4]</i></p> <table border="1" data-bbox="291 997 1377 1396"> <thead> <tr> <th>Einsatz von Therapieverlauf im weiteren Therapielinien</th> <th>Olaparib N (%)</th> <th>Placebo N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>alle</td> <td>38 (14,6)</td> <td>58 (44,3%)</td> </tr> <tr> <td>erste Nachfolgetherapie</td> <td>15 (5,8)</td> <td>32 (24,4%)</td> </tr> <tr> <td>zweite Nachfolgetherapie</td> <td>14 (5,4)</td> <td>17 (13,0%)</td> </tr> <tr> <td>dritte Nachfolgetherapie</td> <td>7 (2,7)</td> <td>5 (3,8%)</td> </tr> <tr> <td>vierte Nachfolgetherapie</td> <td>0</td> <td>3 (2,3%)</td> </tr> </tbody> </table>	Einsatz von Therapieverlauf im weiteren Therapielinien	Olaparib N (%)	Placebo N (%)	alle	38 (14,6)	58 (44,3%)	erste Nachfolgetherapie	15 (5,8)	32 (24,4%)	zweite Nachfolgetherapie	14 (5,4)	17 (13,0%)	dritte Nachfolgetherapie	7 (2,7)	5 (3,8%)	vierte Nachfolgetherapie	0	3 (2,3%)	<p>In die seit August 2013 laufende Studie SOLO-1 wurden zu Studienbeginn in die Hauptkohorte 391 erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO (Fédération-Internationale-de-Gynécologie-et- d’Obstétrique) Stadium III oder IV) high-grade serösem oder high-grade endometrioidem Ovariakarzinom und einem ECOG-PS ≤ 1 eingeschlossen, die auf eine vorangehende platinhaltige Erstlinienchemotherapie angesprochen hatten (vollständig oder partiell). 375 (ca. 96 %) der Patientinnen wiesen Tumore seröser Histologie, 16 der Patientinnen (ca. 4 %) wiesen Tumore nicht seröser Histologie auf. Alle Patientinnen wiesen eine Mutation in den Genen BRCA (Breast Cancer Susceptibility Gene) 1 oder BRCA2 auf. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 (Olaparib N = 260; Placebo N = 131) stratifiziert nach dem Ansprechen auf die platinhaltige Erstlinienchemotherapie (vollständig / partiell).</p> <p>Die Studie SOLO-1 wird in 118 Studienzentren in Australien, Asien, Europa, Nord- und Südamerika durchgeführt.</p>
Einsatz von Therapieverlauf im weiteren Therapielinien	Olaparib N (%)	Placebo N (%)																		
alle	38 (14,6)	58 (44,3%)																		
erste Nachfolgetherapie	15 (5,8)	32 (24,4%)																		
zweite Nachfolgetherapie	14 (5,4)	17 (13,0%)																		
dritte Nachfolgetherapie	7 (2,7)	5 (3,8%)																		
vierte Nachfolgetherapie	0	3 (2,3%)																		

Stellungnehmer: DGHO, DGGG, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	fünfte Nachfolgetherapie	2 (0,8)	1 (0,8)	Für die Nutzenbewertung wurde der Datenschnitt vom 7. März 2022 (Mortalität, Morbidität (außer EQ-5D VAS) und Nebenwirkungen) sowie der Datenschnitt vom 17. Mai 2018 (EQ-5D VAS und gesundheitsbezogene Lebensqualität) vorgelegt.
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patientinnen mit metastasiertem Ovarialkarzinom. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie.</p> <p>In der jetzigen Analyse nach 7 Jahren zeigte sich ein deutlicher Unterschied zugunsten des Olaparib-Arms. Die Überlebensrate nach 7 Jahren lang im Olaparib-Arm bei 67,0% gegenüber 46,5% im Kontrollarm, $p = 0,0004$. Das für die Gesamtstudie präspezifizierte Signifikanzniveau von $p < 0,0001$ wurde damit allerdings nicht erreicht.</p>			Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Olaparib nicht belegt ist.

Stellungnehmer: DGHO, DGGG, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Hier fand sich ein sehr deutlicher Unterschied zugunsten von Olaparib mit einem Hazard Ratio von 0,34.</p> <p>In der Studie wurde zusätzlich die Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression (PFS2) analysiert, eine Kenngröße, die in der wissenschaftlichen Community akzeptiert und auch eingefordert wird, da diese auch von klinischer Relevanz ist. Hier zeigte sich ein Vorteil von Olaparib mit einem medianen PFS von 88,0 vs 47,7 Monaten (HR 0,51; p = 0,0001).</p>	<p>Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Olaparib nicht belegt ist.</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden mittels der generischen EQ-5D-Skala und krankheitsspezifisch mittels des FACT-O-Fragebogens erhoben.</p> <p>Bei der Auswertung der EQ-5D-Fragebögen zur Verschlechterung der Lebensqualität zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Olaparib-Arms (HR 0,63; p = 0,0365), jedoch wurde das methodisch geforderte Kriterium einer Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte in beiden Armen nicht erreicht.</p>	<p>Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Olaparib nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGGG, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auch bei der Auswertung des FACT-O-Fragebogens zeigte sich weder ein signifikanter Unterschied in der Zeit bis zur Verschlechterung noch in einzelnen Symptomskalen.</p> <p>Es muss betont werden, dass keiner der zur Verfügung stehenden Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität für Erhaltungstherapien entwickelt und validiert sind.</p>	
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag bei 39,6% im Olaparib-Arm versus 20% im Placebo-Arm. Häufigste Nebenwirkungen von Olaparib im CTCAE Grad 3/4 waren Anämie (21,9%), Neutropenie (8,5%), Fatigue (3,8%) und Diarrhoe (3,1%).</p> <p>Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 11,9% im Olaparib- und bei 3,1% im Placebo-Arm.</p> <p>Im Olaparib-Arm wurden 4 Patientinnen mit MDS/AML im weiteren Verlauf dokumentiert, im Kontrollarm eine Patientin mit AML</p> <p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG wurde ohne Beteiligung von Patientinnen oder Patienten erstellt. Die inhaltlich und methodisch relevanten Fragen der Vergleichstherapie mit Bevacizumab, des Signifikanzniveaus in der Analyse der Gesamtüberlebenszeit und der sehr große, statistisch</p>	<p>Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Olaparib nicht belegt ist.</p> <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGGG, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	signifikante und klinisch relevante Unterschied im progressionsfreien Überleben werden nicht bearbeitet.	
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patientenorientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Olaparib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [7].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Olaparib Erhaltungstherapie: 4</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	<p>6. Kombinationstherapie</p> <p>Olaparib wird als Monotherapie oder bei mit Bevacizumab vorbehandelten Patientinnen in der Kombinationstherapie Bevacizumab/Olaparib eingesetzt.</p>	Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um ein in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Stellungnehmer: DGHO, DGGG, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>7. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>PARP-Inhibitoren gehören inzwischen zur Standardtherapie in der Onkologie. Olaparib ist zugelassen beim Ovarial-, Mamma-, Prostata- und Pankreaskarzinom. Die Wirksamkeit ist besonders hoch bei Malignomen mit Nachweis eines homologen Rekombinationsdefektes (HRD), häufig auf der Basis einer BRCA1/2 Mutation.</p> <p>Im ersten Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Olaparib in der Erhaltungstherapie beim Ovarialkarzinom nach erfolgreicher, Platin-haltiger Induktionstherapie stand vor allem die sehr ausgeprägte Verlängerung des progressionsfreien Überlebens im Fokus. Jetzt liegen reifere Daten zur Gesamtüberlebenszeit vor.</p> <p>Die für uns in diesem Verfahren relevanten Fragen sind:</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie soll sich an der Evidenz- und Leitlinien-basierten Versorgung orientieren. Das ist hier:</p> <ul style="list-style-type: none">- Bevacizumab- Niraparib. <p>Ein Placebo-Arm war zum Zeitpunkt der Studienplanung korrekt (und unerlässlich), entspricht nicht dem aktuellen Versorgungskontext.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Niraparib bestimmt.</p>

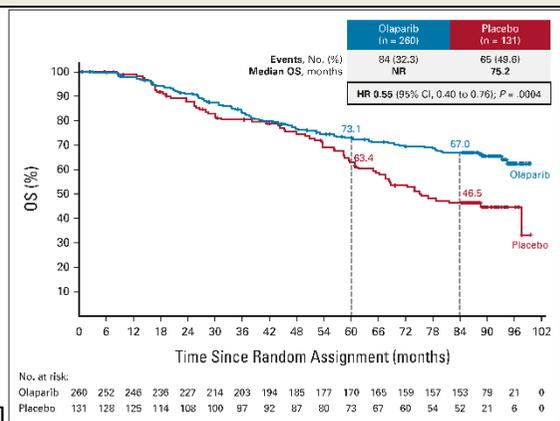
Stellungnehmer: DGHO, DGGG, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Gesamtüberlebenszeit</u></p> <p>Der Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit zeigt sich erst nach >4 Jahren, siehe Abbildung 1.</p> <p>Abbildung 1: Einfluss der Erhaltungstherapie mit Olaparib auf die Gesamtüberlebenszeit</p> <p>Olaparib vs Placebo [4]</p>	<p>Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Olaparib nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGGG, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

Olaparib/Bevacizumab vs Bevacizumab [5]



<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>															
	<div data-bbox="533 528 1137 944" data-label="Figure"> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Olaparib + bevacizumab (N = 157)</th> <th>Placebo + bevacizumab (N = 80)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Events, n (%)</td> <td>48 (30.6)</td> <td>37 (46.3)</td> </tr> <tr> <td>Median OS, months</td> <td>73.2 (unstable)*</td> <td>66.9</td> </tr> <tr> <td>5-Year OS rate, %</td> <td>73.2</td> <td>63.8</td> </tr> <tr> <td>HR (95% CI)</td> <td colspan="2">0.80 (0.39-0.93)</td> </tr> </tbody> </table> </div> <p>Der Kurvenverlauf ist durchaus unterschiedlich in den beiden Zulassungsstudien und deutet auf einen zusätzlichen biologischen und klinischen Effekt von Bevacizumab hin. An der international durchgeführten PAOLA-Studie haben deutsche Zentren maßgeblich mitgearbeitet.</p> <p>Aus klinischer Sicht ist der Unterschied in der Überlebenszeit von Olaparib in der Erhaltungstherapie relevant und triggert die Therapieempfehlung zum Einsatz. Das methodische Defizit des Nicht-Ereichens des vorgegebenen Signifikanzniveaus ($p = 0,0004$ vs $p < 0,0001$) hebt den positiven Effekt von Olaparib nicht auf.</p> <p><u>Progressionsfreies Überleben</u></p>		Olaparib + bevacizumab (N = 157)	Placebo + bevacizumab (N = 80)	Events, n (%)	48 (30.6)	37 (46.3)	Median OS, months	73.2 (unstable)*	66.9	5-Year OS rate, %	73.2	63.8	HR (95% CI)	0.80 (0.39-0.93)		<p>Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Olaparib nicht belegt ist.</p> <p>Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen</p>
	Olaparib + bevacizumab (N = 157)	Placebo + bevacizumab (N = 80)															
Events, n (%)	48 (30.6)	37 (46.3)															
Median OS, months	73.2 (unstable)*	66.9															
5-Year OS rate, %	73.2	63.8															
HR (95% CI)	0.80 (0.39-0.93)																

Stellungnehmer: DGHO, DGGG, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es muss betont werden, dass keiner der zur Verfügung stehenden Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität für Erhaltungstherapien entwickelt und validiert sind. Das progressionsfreie Überleben hat beim Ovarialkarzinom aufgrund seiner häufig starken Symptomatik (z.B. Aszites, Ileus, Schmerzen) eine besondere Bedeutung für die Lebensqualität und ist ein wichtiger, allgemein akzeptierte Endpunkt für klinische Studien in dieser Indikation (GCIG) [8]</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Die Beobachtungen zum Auftreten sekundärer hämatologischer Neoplasien (AML/MDS) müssen weiter beachtet werden. Die Rate scheint bei längerer Nachbeobachtungszeit nicht anzusteigen. Das könnte dadurch erklärt werden, dass der Pathomechanismus bei sensitiven Patientinnen frühzeitig in Gang gesetzt und durch langzeitige Therapie nicht verstärkt wird.</p> <p>Olaparib gehört jetzt zum Standard. Mit Olaparib sind die PARP-Inhibitoren in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms angekommen, zunächst bei Patientinnen mit BRCA1/2-Mutation. Die Einführung von Olaparib hat einen hohen Wert für die Patientinnen hat. Dies ist mit hoher Wahrscheinlichkeit nur ein Zwischenschritt, da zahlreiche Studien mit weiteren Substanzen und in weiteren Indikationen folgen.</p>	<p>Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Olaparib nicht belegt ist.</p> <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. AWMF S3 Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, 2022. https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-035OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-maligner-Ovarialtumoren_2022-06.pdf
3. Busse A et al.: Ovarialkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Juli 2023.
4. DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N et al. Overall survival with maintenance olaparib at a 7-year follow-up in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation: the SOLO1/GOG 3004 trial. J Clin Oncol 41:609-617, 2023. DOI: 10.1200/JCO.22.01549
5. Ray-Coquard I, Leary A, Pignata S et al.: Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: final overall survival results from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. Ann Oncol May 19, 2023. DOI: [10.1016/j.annonc.2023.05.005](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.05.005)
6. Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I et al.: Progression-free survival and safety at 3.5years of follow-up: results from the randomised phase 3 PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial of niraparib maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer. Eur J Cancer May 3, 2023. DOI: [10.1016/j.ejca.2023.04.024](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.04.024)
7. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)
8. Vergote I, Gonzalez-Martin A, Lorusso D et al. for the participants of the 6th Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Ovarian Cancer Consensus Conference on Clinical Research: [Clinical research in ovarian cancer: consensus recommendations from the Gynecologic Cancer InterGroup](#). Lancet Oncol 23:e374-e384, 2022. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00139-5.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Olaparib

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 7. August 2023
von 15:30 Uhr bis 15:58 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **AstraZeneca GmbH (AstraZeneca)**:

Frau Specht

Frau Dr. Pahor

Frau Fimm

Frau Bölz

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK)**:

Herr Dr. Kirscher

Frau Winkler

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS)**:

Frau Dr. Amann

Frau Dr. Rupp

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH (MSD)**:

Frau Dr. Griß

Frau Dr. Schubert

Angemeldeter Teilnehmender für die **Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie e. V. (NOGGO)**:

Herr PD Dr. Grabowski

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Frau Prof. Dr. Lüftner

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussiliat

Beginn der Anhörung: 15:30 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA: Anhörungsmontag und morgen noch Anhörungsdienstag. Jetzt geht es um Olaparib, Neubewertung nach Fristablauf in der Indikation Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen BRCA1/2-mutierten Ovarial-, Eileiter- oder primären Peritonealkarzinoms. Wir haben als Basis der Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 15. Juni 2023 auf der Basis des vom pU vorgelegten Dossiers.

Stellungnahmen dazu haben wir zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer, also von AstraZeneca GmbH, zum anderen haben wir eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie sowie der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie, außerdem eine Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller sowie Stellungnahmen von weiteren pharmazeutischen Unternehmern, nämlich von GlaxoSmithKline, von Bristol-Myers Squibb und von MSD Sharp & Dome.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir auch heute wieder Wortprotokoll führen. Für AstraZeneca sind Frau Specht, Frau Dr. Pahor, Frau Fimm und Frau Bölz zugeschaltet. Für die DGHO sind Frau Professor Lüftner und Herr Professor Wörmann zugeschaltet. – Herr Grabowski nimmt nicht teil, oder ist er da?

(Herr PD Dr. Grabowski (NOGGO): Doch, ich bin da!)

Hier gibt es keine Probleme mit der Offenlegungserklärung? – Alles klar, okay.

Weiter sind Herr Dr. Kirscher und Frau Winkler von Glaxo zugeschaltet, von Bristol sind es Frau Dr. Amann und Frau Dr. Rupp.

(Frau Dr. Amann (BMS): Frau Dr. Rupp hat gerade Problem mit dem Audiokanal!)

Von MSD sind Frau Dr. Griß und Frau Dr. Schubert zugeschaltet, und Herr Bussiliat ist auch noch da. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Wer fängt an? Frau Specht, machen Sie es wieder? – Dann dürfen Sie zum vierten Mal die Einleitung übernehmen.

Frau Specht (AstraZeneca): Sehr geehrtes Gremium, sehr geehrte Damen und Herren! Wie auch schon in den vorangegangenen Anhörungen werde ich zu Beginn ein neues Team an meiner Seite vorstellen. Das sind zum einen die Kolleginnen aus dem Bereich Medizin, Frau Pachor und Frau Fimm; Frau Bölz und ich sind aus dem Bereich Marktzugang und Erstattung von AstraZeneca.

In dieser Anhörung sprechen wir über Olaparib. Olaparib ist in der Indikation Ovarialkarzinom ein seit mehreren Jahren etablierter Standard. Erst vor ein paar Monaten wurde Olaparib beim Ovarialkarzinom hier im Unterausschuss diskutiert. Es ging damals um die Kombination mit Bevacizumab bei Patientinnen mit einer HRD-Positivität bei der Erstlinientherapie des Ovarialkarzinoms. Der G-BA hatte, basierend auf den Daten zum Gesamtüberleben, damals einen beträchtlichen Zusatznutzen bestätigt. Heute sprechen wir über Olaparib als Monotherapie in der Erstlinien-Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom und einer BRCA-Mutation, die zuvor auf eine Chemotherapie ohne Bevacizumab angesprochen haben.

Ich möchte das Ganze historisch und aus Verfahrenssicht etwas einordnen. Olaparib ist in dieser benannten Indikation seit Mitte 2019 basierend auf der Studie SOLO-1 zugelassen und hat unmittelbar darauf Eingang in die deutsche S3-Leitlinie gefunden. Somit stand mit Olaparib erstmalig eine Erhaltungstherapie für diejenigen Patientinnen zur Verfügung, die zuvor mit einer Chemotherapie ohne Bevacizumab behandelt worden sind.

Wie bereits von Herrn Professor Hecken erwähnt, handelt es sich bei der heutigen Diskussion um eine Neubewertung nach Fristablauf. In der ersten Nutzenbewertung hat der G-BA festgestellt, dass der Zusatznutzen von Olaparib nicht belegt sei. Damals lagen für Olaparib noch keine reifen Daten zum Gesamtüberleben vor. Als zVT wurde im initialen Verfahren vom G-BA das beobachtende Abwarten festgelegt. Dieses Verfahren wurde seitens des G-BA befristet, damit die erwarteten Langzeitdaten zum Gesamtüberleben bewertet werden können.

Heute nun liegen diese relevanten Daten für die Studie SOLO-1 vor, und zwar sieben Jahre nach Einschluss der letzten Patientin. Wir sehen hier in Bezug auf die Mortalität eine Risikoreduktion von 45 Prozent. Der Median unter Olaparib ist noch nicht erreicht. Insgesamt entsprechen diese Daten einem erheblichen Vorteil gegenüber dem beobachtenden Abwarten. Für das heute hier diskutierte Verfahren hat der G-BA jedoch Niraparib als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde basierend darauf durchgeführt, und somit blieb die detaillierte Betrachtung der SOLO-1-Studie aus.

Ich möchte im Folgenden auf drei wichtige Punkte eingehen. Erstens. Wir stimmen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur teilweise zu und sehen neben Niraparib auch das beobachtende Abwarten weiterhin als eine zVT-Option im vorliegenden Verfahren. Als Zweites möchte ich gerne erklären, warum gegenüber Niraparib keine Evidenz vorgelegt werden kann, und als Drittes möchte ich gerne auf die Ergebnisse der SOLO-1-Studie detailliert eingehen und erläutern, warum diese sowohl bewertungs- als auch versorgungsrelevant sind.

Zunächst einmal zu Punkt 1 und der Festlegung der zVT. Gemäß der Verfahrensordnung des G-BA werden Wirkstoffe als zVT definiert, die im Anwendungsgebiet zugelassen sind. Zudem werden Wirkstoffe bevorzugt, die durch den G-BA bewertet wurden und die nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse als zweckmäßig angesehen werden. Niraparib ist im relevanten Anwendungsgebiet zugelassen, konkret für die Erstlinien-Erhaltungstherapie beim Ovarialkarzinom für alle Patientinnen, unabhängig von der BRCA-Mutation.

In seiner Nutzenbewertung, basierend auf der Zulassungsstudie PRIMA, hat der G-BA damals festgestellt, dass der Zusatznutzen für Niraparib nicht belegt sei, da für keine der Endpunktkategorien bewertbare Daten vorlägen. Es ist insofern nachvollziehbar, dass Niraparib Teil der heutigen zVT ist, da die aktuelle deutsche S3-Leitlinie die Durchführung der Erstlinien-Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor empfiehlt. Diese Empfehlung hat den Grad B, was bedeutet, dass eine Therapie durchgeführt werden sollte.

Wenn wir uns nun die Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie im damaligen Niraparib-Verfahren aus 2021 anschauen, so beinhaltete diese ebenfalls das beobachtende Abwarten als Teil der zVT. Der Empfehlungsgrad für die Durchführung der Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor hat sich seitdem nicht verändert. Es ist somit nicht nachvollziehbar, warum die jetzige zVT-Definition das beobachtende Abwarten nicht mehr enthält. Basierend auf den eben genannten Aspekten und insbesondere aus Gründen der Verfahrenskonsistenz

sehen wir neben Niraparib im vorliegenden Verfahren das beobachtende Abwarten ebenfalls als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie an.

Jetzt möchte ich gerne zum zweiten Punkt kommen und erläutern, warum sich die Frage nach dem Zusatznutzen gegenüber Niraparib im Rahmen der Nutzenbewertung nicht beantworten lässt. Das hat mehrere Gründe. Zum einen gibt es keine direkt vergleichenden Daten von Olaparib zu Niraparib. Ein indirekter Vergleich für die Patientenpopulation im Anwendungsgebiet von Olaparib, nämlich die Patientinnen mit einer BRCA-Mutation, ist nicht durchführbar, da Daten von Niraparib für diese Subpopulation von Patientinnen nicht ausreichend verfügbar sind. Zwar waren diese Subgruppen nach BRCA-Status in der PRIMA-Studie präspezifiziert; jedoch sind diese Subgruppenauswertungen für den Endpunkt Gesamtüberleben weder im Dossier des Herstellers präsentiert noch anderweitig veröffentlicht. Ein indirekter Vergleich für die relevante Patientenpopulation ist somit nicht durchführbar. Zusätzlich muss man anmerken, dass aus der PRIMA-Studie bisher noch keine Langzeitdaten verfügbar sind. Der publizierte Datenschnitt weist ein medianes Follow-up von 24 Monaten auf.

Jetzt komme ich zu dem letzten Punkt, zu den Daten aus der SOLO-1-Studie und deren Verfahrens- sowie Versorgungsrelevanz. Basierend auf dem aktuellen Sieben-Jahres-Datenschnitt wurde das Mortalitätsrisiko unter Olaparib gegenüber dem beobachtenden Abwarten statistisch signifikant und klinisch relevant um 45 Prozent verringert und damit nahezu halbiert. Für Patientinnen im Kontrollarm betrug das mediane Gesamtüberleben 75 Monate, wohingegen das mediane OS für die Patientinnen im Olaparib-Arm noch nicht erreicht war. Nach sieben Jahren betrug der Anteil der noch lebenden Patientinnen im Olaparib-Arm 67 Prozent, während im Kontrollarm lediglich 47 Prozent der Patientinnen noch am Leben waren. Diese Ergebnisse sind von großer Bedeutung für die betroffenen Patientinnen. Sie bedeuten eine im Ausmaß große Verlängerung des Gesamtüberlebens, die in der Zielpopulation bisher durch keinen anderen Wirkstoff erreicht wurde.

Darüber hinaus haben wir im Dossier weitere Daten für die patientenrelevanten Endpunkte vorgelegt, die jeweils auch einen Vorteil für Olaparib gegenüber dem beobachtenden Abwarten zeigen. Das sind insbesondere das rezidivfreie Überleben und die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität. Die Analysen zu den Sicherheitsendpunkten zeigten keine neuen Sicherheitssignale auf. An dieser Stelle muss ich erwähnen, dass die Therapiedauer mit Olaparib gemäß Fachinformation auf 24 Monate beschränkt ist. Insgesamt handelt es sich bei den 7-Jahres-Daten aus der Studie SOLO-1 um die beste Evidenz im Sinne der Nachbeobachtungszeit. Diese Daten sind somit auch grundlegend für die Therapieentscheidungen in der Versorgung der Patientinnen mit Ovarialkarzinom.

Zusammenfassend sehen wir hier somit folgende Punkte: Für die zweckmäßige Vergleichstherapie ist es sachgerecht, neben Olaparib auch das beobachtende Abwarten im vorliegenden Verfahren zu berücksichtigen. Im Vergleich zum beobachtenden Abwarten ist aus unserer Sicht ein erheblicher Zusatznutzen für Olaparib abzuleiten. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Specht, für diese Einführung. – Fangen wir mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie an.

Folgende Frage an die Kliniker: Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, dass, wie gerade auch von Frau Specht gesagt worden ist, unstrittig zum Zeitpunkt der Studienplanung beobachtendes Abwarten die korrekte zweckmäßige Vergleichstherapie war. Sie schreiben

aber auch, dass der Vergleichsarm der SOLO-1-Studie den aktuellen Versorgungskontext nicht mehr adäquat abbildet, weil als angemessene Vergleichstherapie in der Versorgung Niraparib jetzt eigentlich der Standard wäre. Weil das eben so ein wichtiger Punkt ist und damit eben die Anerkennung und das Ansehen der Studie stehen und fallen, würde ich Sie einfach bitten, dazu noch mal auszuführen.

Frau Specht hat ja gerade gesagt: Olaparib hat in der Nutzenbewertung keinen Zusatznutzen bekommen. Das ändert nichts daran, dass wir hier einen aktiven Komparator haben, der sicherlich seinen Stellenwert in der Versorgung und damit auch im Vergleichsarm haben kann und sicherlich auch haben wird, wenn ich Ihre Stellungnahmen richtig gelesen habe. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich fasse das zusammen und erwarte dann die Ergänzung von Frau Lüftner und Herrn Grabowski. Wir haben das ganz aktuell für Onkopedia noch einmal zusammengefasst, jeweils auch mit allen, die an den anderen Leitlinien beteiligt sind. Den aktuellen Standard sehen wir in vier möglichen Therapieformen. Dies sind entweder Olaparib Monotherapie, Niraparib Monotherapie, Olaparib plus Bevacizumab oder Bevacizumab Monotherapie.

Hintergrund: Die Grundentscheidung ist schon, ob überhaupt eine Erhaltungstherapie möglich ist. Aber in der Regel ist das eine Therapieentscheidung, die vorher fällt, ob eine Patientin zum Beispiel für eine Chemotherapie geeignet ist oder ob man sich überhaupt mit einer weiteren Therapie zurückhält. Wenn die Option hier bei BRCA-Positivität da ist und die Patientin mit Bevacizumab vorbehandelt ist, dann können wir noch entscheiden, ob sie für einen PARP-Inhibitor geeignet ist. Wenn sie das nicht ist, dann würden wir Bevacizumab alleine weiter geben. Wenn wir es fortsetzen, dann haben wir die Kombination mit Olaparib. Wenn wir uns aber für einen PARP-Inhibitor entscheiden, dann haben wir klinisch heute zwei Optionen. Das ist nun mal so.

Früher, als die Studie geplant wurde, war es korrekt, das abwartende Verhalten da mit hineinzuschreiben. Aber wir haben das in den aktuellen Algorithmus nicht mehr hineingeschrieben. Das tut mir leid, aber so läuft nun mal die Zeit. Eigentlich ist es eine Grundentscheidung, ob man die Patientin behandelt oder nicht. Wenn man sie behandelt – wir haben es Ihnen auch in die Expertise schon geschrieben –, dann sind es diese vier Therapieoptionen, und sie haben sich nicht geändert. Dass dies dann nicht mehr dem Stand der Planung von vor acht oder neun Jahren entspricht, kann ich nun auch nicht ändern. Aber wenn wir heute, auch im letzten Jahr, die zVT mit festlegen oder einen Standard definieren sollten, dann ist es so, wie ich es Ihnen gerade dargestellt habe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung, Frau Lüftner, Herr Grabowski?

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Eigentlich hat Herr Wörmann das wirklich perfekt zusammengefasst. Es ist ein bisschen schade; denn einerseits ist natürlich der aktuelle Standard so, dass man einen verdammt guten Grund haben muss, wenn man keine Erhaltungstherapie macht, insbesondere eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor. Andererseits wünschen wir uns lange Survival-Nachbeobachtungen, die ja jetzt hier vorliegen. Es mutet ein bisschen so an, dass man dann von der Zeit überholt und fast ein bisschen abgestraft wird. Das tut mir dann auch immer leid. Herr Wörmann hat gerade auch gesagt, es tut ihm leid.

Tatsache ist: Aktuell kann man nicht mehr sagen, dass Beobachtung ein Standard ist, aber damals war er es. Aus diesem Dilemma fällt mir kein eleganter Ausweg ein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Grabowski.

Herr PD Dr. Grabowski (NOGGO): Vielen Dank nochmals, Herr Professor Wörmann, Frau Professor Lüftner: Es gibt keine Zweifel, dass die PARP-Inhibitoren ein Riesenschritt und ein Riesenvorteil für Patientinnen mit Ovarialkarzinom sind und natürlich zu dem damaligen Zeitpunkt das beobachtende Vorgehen eine Option war. Somit ist es bedauerlich für die aktuelle Auswertung, dass es tatsächlich zeitlich überrollt worden ist.

Einen direkten Vergleich zu diesen Substanzen gibt es nicht. Da kann man nur auf Unterschiede in den jeweiligen Studien, die zur Zulassung geführt haben, insofern hinweisen, dass sie tatsächlich nicht unbedingt die gleiche Population abgedeckt haben. Aber summa summarum handelt es sich um eine Substanzgruppe und nicht um Olaparib mit Gesamtüberlebensvorteil, was man beim Ovarialkarzinom tatsächlich nicht jeden Tag sieht. Dies muss man als Riesenvorteil, vor allem als prognostischen Vorteil für die Patientinnen sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fragen, bitte! – Zunächst Frau Specht von AstraZeneca.

Frau Specht (AstraZeneca): Vielleicht kann ich noch mal ganz kurz auf ein paar Punkte eingehen, die gegebenenfalls in meinem Eingangsstatement nicht so ganz deutlich geworden sind.

Wir interpretieren die Leitlinie aus unserer Sicht natürlich ganz genauso wie Sie. Es ist unbedingt empfehlenswert, dass die Patientinnen im Versorgungsalltag eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor erhalten. Worum es uns hier geht, hatte ich bereits ausgeführt: Wenn wir uns das damalige Verfahren zu der PRIMA-Studie anschauen, so war damals ebenfalls die Empfehlung, dass eine Erhaltungstherapie durchgeführt werden sollte. Damals lagen die Daten der SOLO-1-Studie für die BRCA-mutierten Patientinnen bereits vor. Das Verfahren lief damals in 2021, Olaparib Monotherapie war seit 2019 zugelassen. Der G-BA hat damals in den Tragenden Gründen zum Beschluss von Niraparib ausgeführt, der Stellenwert von Olaparib sei noch nicht abschließend beurteilbar, und zudem könne nicht gänzlich ausgeschlossen werden, basierend eben auf den Ausführungen in der Leitlinie, dass das beobachtende Abwarten im Versorgungsalltag nicht mehr empfohlen sei.

Wenn wir eben diese zwei Versionen der Leitlinie – zum einen diejenige, die damals zu dem Nutzenbewertungsbeschluss von PRIMA galt, und zum anderen die heute gültige – nebeneinanderlegen, dann sehen wir doch den gleichen Empfehlungsgrad, nämlich Grad B mit der Empfehlung „sollte“. Natürlich hat sich die Evidenzlage maßgeblich verändert; wir haben natürlich mehr Daten zu den PARP-Inhibitoren. Aber die Evidenzlage ist natürlich auch dadurch gewachsen, dass die SOLO-1-Studie jetzt auch neue Daten mit sich bringt und dass ebenso die PAOLA-Studie, also die eingangs erwähnte Studienkombination mit Bevacizumab, natürlich neue Daten geliefert hat.

Aus der Studie PRIMA gibt es keine neuen Langzeitdaten, und das ist sozusagen ein Problem oder, wie Frau Lüftner das eben bezeichnet hat, ein Dilemma im Rahmen der Nutzenbewertung, so würde ich sagen, nicht im Rahmen der Versorgung. Da schließen wir uns natürlich ganz klar den Empfehlungen der Leitlinie an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Specht, für diesen Hinweis. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe Sie jetzt so verstanden, Frau Specht, dass Sie mehr darauf abheben, dass man dann, wenn man es so sieht – Sie sehen es im Prinzip auch so –, dass der Stellenwert der PARP-Inhibitoren hier so hoch ist, dies schon 2021 hätte ändern müssen. So ungefähr in

die Richtung ist Ihre Argumentation. Das war ja ein ganz eindeutiges Votum: Watch and Wait hat jetzt keinen Platz mehr, wenn man sich denn zu einer Erhaltungstherapie entschließt; das ist ganz klar.

Ich habe noch weitere Fragen, und zwar noch mal an den pU. Sie haben ja auch auf das QS-OVAR der Kommission OVAR der AGO und auf daraus vorgelegte Daten hingewiesen. Nach diesen Daten hätten schon über 90 Prozent der Patientinnen bereits im dritten Quartal 2021 Olaparib als Erhaltung bekommen. Vielleicht können Sie dazu noch mal etwas sagen – Sie, Herr Wörmann, haben eben auch die verschiedenen Optionen genannt –, zum Stellenwert von Bevacizumab, Olaparib und Bevacizumab, Niraparib Mono, Olaparib Mono. Vielleicht können Sie darauf noch mal eingehen, und vielleicht können die Fachgesellschaften sich dazu auch noch einmal äußern, weil wir auf den Versorgungsstandard und die Empfehlungen aus der Zeit vor dem zu bewertenden Arzneimittel oder sozusagen ohne es selbst eingehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Pahor vom pU und dann Frau Lüftner.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Lieben Dank für die Möglichkeit, darauf zu antworten. Wir haben, wie Sie wissen, letztendlich Daten aus der Qualitätsversorgung, die von der AGO OVAR schon seit Jahren erhoben werden. 2021 ist die letzte Kohorte gestartet, und die Daten haben wir, soweit vorhanden, auswerten lassen oder darum gebeten, dass sie ausgewertet werden, um eben die Relevanz der Versorgung mit PARP-Inhibitoren in diesem Anwendungsgebiet zu beurteilen. Dort sieht man tatsächlich, dass dann, wenn die Patientinnen ein fortgeschrittenes Ovarialkarzinom haben, das BRCA-mutiert ist, und kein Bevacizumab bekommen haben, das Olaparib diejenige Substanz ist, die gegeben wird. In einem vergleichbar geringen Anteil wird dann entweder keine weitere PARP-Inhibition gemacht oder aber eben Niraparib gegeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Frau Pahor. Quantifizieren können Sie das nicht? Ich frage danach, weil Frau Müller eben von 90 Prozent bzw. 85 Prozent sprach. – 90 Prozent.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Genau. Also, letztendlich erhalten 90 Prozent bzw. 95 Prozent der Patientinnen Olaparib, und bei dem Teil, der übrig bleibt, erhalten 2,5 Prozent Niraparib und 2,5 Prozent keine Erhaltung, was eben zeigt, dass Olaparib in diesem Setting nun einmal die Standardtherapie ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich würde gerne die beiden zusammenführen, denn Frau Müller hat ja gefragt, ob 90 Prozent aus der Klinik heraus realistisch ist. Meines Erachtens ist das ausgesprochen realistisch. Die Kliniker entscheiden sich da eigentlich gemäß den Daten zur Hazard Ratio in Bezug auf PFS und Overall Survival.

Herr Wörmann hat die vier Möglichkeiten genannt. Davon ist mindestens eine, nämlich die Monotherapie mit Bevacizumab, als historisch anzusehen, die nur dann infrage kommt, wenn jemand wirklich keinen PARP-Inhibitor bekommen kann, was sich dann eigentlich schon wieder ausschließt, denn wenn die Patientin eine Chemotherapie durchgezogen hat, dann kann sie meistens auch einen PARP-Inhibitor bekommen.

Das heißt, im Prinzip sind die vier genannten Optionen zwar zu nennen, sind aber nicht gleichwertig. Bevacizumab hat nie einen Survival Benefit gezeigt, und deswegen ist das Vertrauen bei den PARP-Inhibitoren. Da ist der leichtere zu managende Olaparib, weil Niraparib Thrombopenien bewirken kann, und sie scheut der eine oder die andere sehr. Insofern halte ich diese 90 Prozent für sehr realitätsnah.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, ist Ihre Frage damit beantwortet?

Frau Dr. Müller: Ja, also wenn ich das jetzt richtig mitgenommen habe – es sei denn, die anderen Experten sagen mir jetzt noch etwas anderes –, dann generiert sich in dem Anwendungsgebiet, von dem wir hier reden, sozusagen der Stellenwert der PARP-Inhibitoren hauptsächlich aus Olaparib selbst – je nachdem, ob vorher mit Bevacizumab behandelt wurde, dann in Kombination mit Bevacizumab oder nicht – und nicht aus Niraparib, das einen sehr geringen Stellenwert hat; das Gleiche habe ich in Bezug auf Bevacizumab gehört. Ja, ich weiß von beiden, dass sie bisher keinen OS-Vorteil gezeigt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Und damit sind wir im doppelten Dilemma, Frau Müller,
(Frau Dr. Müller: Ja, wir sind im Dilemma!)

das eben adressiert worden ist. – Ja, klar. Okay.

Weitere Fragen, bitte! – Will niemand mehr? Alle sind traumatisiert ob des Dilemmas. – Okay, dann muss ich das so hinnehmen. – Frau Specht, was gibt es jetzt zusammenzufassen?

Frau Specht (AstraZeneca): Ich habe dem, ehrlich gesagt, nichts mehr hinzuzufügen. Das Eingangsstatement sollte eigentlich noch in den Ohren klingen, und deswegen gibt es auch von meiner Seite keine weiteren Ergänzungen hierzu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Dass es jetzt keine weiteren Fragen gibt, ist wirklich nicht einer irgendwie gearteten geringen Wertschätzung für den Wirkstoff geschuldet, sondern dem Dilemma, vor dem wir stehen: Wir haben eben den PARP-Inhibitor, der die Masse der Versorgung ausmacht. Wir haben einen anderen als potenziell zweckmäßige Vergleichstherapie, wir haben Watchful Waiting, was man dann eigentlich nicht mehr zugrunde legen kann, und stehen jetzt da, dass wir eigentlich den Wirkstoff, der in der Versorgung am meisten angewandt wird, nun in Ermangelung eines Vergleiches mit dem nur in marginalen Prozentsätzen eingesetzt dann am Ende des Tages möglicherweise nicht gegen einen aktiven Komparator vergleichen können.

Das macht das Problem aus, mit dem wir uns aber dann beschäftigen müssen. Aber ich glaube, das ist hier auch von allen Stellungnehmern so eben auch zum Ausdruck gebracht worden. Dann bedanke ich mich; damit sind wir durch. Meines Erachtens brauchen wir das jetzt nicht noch dreimal hinauf- und herunter zu deklinieren.

Herzlichen Dank, dass Sie jetzt schon zum vierten Mal für heute hier waren. Denjenigen, die uns jetzt verlassen, wünsche ich einen schönen Resttag. Auf Wiedersehen bis zum nächsten Mal!

Schluss der Anhörung: 15:58 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2023-B-011 Olaparib

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Olaparib

[zur Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinoms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i> <ul style="list-style-type: none">• Arzneimittel für die Erhaltungstherapie von Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv wurden nicht berücksichtigt.• Arzneimittel mit expliziter Zulassung für die Zweit- bzw. Folgelinientherapie wurden nicht berücksichtigt.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Nicht angezeigt.
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V <ul style="list-style-type: none">– Olaparib: Beschlüsse vom 16.01.2020 und 03.06.2021– Niraparib: Beschluss vom 20.05.2021
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Olaparib L01XX46 Lynparza	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet: Lynparza wird angewendet als Monotherapie für die:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.
Bevacizumab L01XC07 Avastin	<p>Bevacizumab wird in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Primärbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem epithelalem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom in den International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)-Stadien IIIB, IIIC und IV angewendet. [...]</p> <p><u>4.2 Dosierung und Art der Anwendung</u></p> <p>Epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom und primäres Peritonealkarzinom Primärbehandlung: Avastin wird über bis zu 6 Behandlungszyklen zusätzlich zu Carboplatin und Paclitaxel und in der Folge als Monotherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einem maximalen Zeitraum von 15 Monaten oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen, je nachdem was früher eintritt, angewendet. Die empfohlene Avastin Dosis beträgt 15 mg/kg Körpergewicht einmal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion.</p>
Carboplatin L01XA02 generisch	<p>Carboplatin Hikma ist allein oder in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Medikamenten bei der Behandlung folgender maligner Geschwülste angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - epitheliale Ovarialkarzinome - [...]
Cisplatin L01XA01	<p>Cisplatin Teva wird angewendet zur Behandlung des:</p> <ul style="list-style-type: none"> - fortgeschrittenen oder metastasierten Ovarialkarzinoms

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

generisch	- [...]
Cyclophosphamid L01AA01 generisch	Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - fortgeschrittenes Ovarialkarzinom
Doxorubicin L01DB01 generisch	- fortgeschrittenes Ovarialkarzinom - [...]
Epirubicin L01DB03 generisch	- fortgeschrittenes Ovarialkarzinom - [...]
Melphalan 01AA03 generisch	Melphalan-ratiopharm wird in der konventionellen intravenösen Dosierung zur Behandlung des multiplen Myeloms und des Ovarialkarzinoms angewendet. [...] Melphalan-ratiopharm kann in den oben genannten Anwendungsgebieten allein oder in Kombination mit anderen Zytostatika angewendet werden.
Niraparib L01XX54 Zejula	Zejula wird angewendet: <ul style="list-style-type: none"> • als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierter Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben. [...]
Olaparib L01XX46 Lynparza	Lynparza in Kombination mit Bevacizumab wird angewendet für die: <ul style="list-style-type: none"> • Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossener Platin-basierter Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität.

Paclitaxel L01CD01 generisch	Ovarialkarzinom Zur First-line Chemotherapie des Ovarialkarzinoms ist Paclitaxel-GRY bei Patientinnen mit fortgeschrittener Erkrankung oder einem Resttumor (> 1 cm) nach vorausgegangener Laparotomie in Kombination mit Cisplatin angezeigt. [...]
Treosulfan L01AB02 Ovostat	Ovostat 1000 (5000) mg ist allein oder in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Substanzen angezeigt in der palliativen Therapie epithelialer Ovarialkarzinome der FIGO Stadien II – IV. Eine Therapie mit Treosulfan allein (Monotherapie) ist angezeigt, wenn eine Kontraindikation gegen Cisplatin besteht. In allen anderen Fällen sollte Treosulfan mit Cisplatin kombiniert werden.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-011 (Olaparib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 16. Februar 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	11
3.3 Leitlinien.....	18
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	35
Referenzen	38

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
EOC	Epithelial ovarian cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
OS	Overall survival
PARPi	poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors
PFS	Progression-free survival
RR	Relatives Risiko
SevAE	Serious adverse events
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Karzinom der Ovarien, der Tuben und Peritonealkarzinom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Recherche wurde am 21.09.2022 durchgeführt und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 1986 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 16 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Tattersall A et al., 2022 [14].

Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer

siehe auch systematische Reviews von Cheng et al., 2021 [1], Gong et al., 2020 [2], Hirte et al., 2021 [4], Lin et al., 2021 [8], Luo et al., 2022 [9], Pagkali et al., 2022 [10], Ruscito et al., 2020 [11], Skelin et al., 2021 [12], Staropoli et al., 2018 [13], Ying et al., 2022 [16]

Fragestellung

To determine the benefits and risks of poly (ADP-ribose) polymerase) inhibitors (PARPi) for the treatment of epithelial ovarian cancer (EOC).

Methodik

Population:

- Women \geq 18 years old with histologically proven Epithelial ovarian cancer (EOC)
 - women with newly-diagnosed advanced (International Federation of Gynecology and Obstetrics stage 3 or 4) EOC with a complete or partial response to first-line treatment (**Erstlinien-Erhaltungstherapie**)
 - women with recurrent, platinum-sensitive EOC
- Exclusion: women with other concurrent malignancies

Intervention:

- PARPi oder PARPi together with conventional chemotherapy
 - für Erstlinien-Erhaltungstherapie:
 - Olaparib 300 mg twice daily (2 Studien)
 - Niraparib 300 mg (once a day for 28 days) in conjunction with i.v. bevacizumab and platinum–taxane chemotherapy (1 Studie)
 - Veliparib 150 – 400 mg twice a day in conjunction with chemotherapy and extended into the maintenance phase (1 Studie)

Komparator:

- Placebo
- Placebo + Bevacicumab
- Conventional chemotherapy alone

Endpunkte:

- Overall survival (OS)
- Progression-free Survival (PFS), Objective response rate (ORR)
- Quality of life (QoL)
- Rate of adverse events, Severe adverse events (SevAEs); all grades 3+ AEs according to a validated scale such as the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Severe events

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Gynaecological Cancer Group Trial Register (to October 2020);
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central 2020, Issue 10);
- MEDLINE (1990 up to October week 2, 2020);
- Embase (1990 up to week 42, 2020).

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias
- GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Von 15 Studien sind 4 Studien (3070 participants) für das vorliegende Anwendungsgebiet der Erstlinien-Erhaltungstherapie relevant: PAOLA-1; PRIMA; SOLO 1; VELIA

Charakteristika der Studien:

Abbildung 1: Eingeschlossene Studien in Tattersall et al; PARPi bei Erstlinien-Erhaltungstherapie

ADDITIONAL TABLES

Table 1. Overview of included studies

Study ID	Intervention/s (name and n)	Control (name and n)	Sample size	Randomisation ratio	First-line treatment or re-lapsed disease	BRCA status	Somatic BRCA	Germline BRCA	HRD Status	Participants with measurable disease (RECIST)	Prior treatment	Platinum-related status
Newly-diagnosed EOC												
PAOLA-1	Olaparib+Bevacizumab (537)	Placebo+Bevacizumab (269)	806	2:1	First-line	30% BRCA+	NR	NR	48%	27%	Platinum-taxane chemotherapy plus bevacizumab	PS / first-line treatment
PRIMA	Niraparib (487)	Placebo (246)	733	2:1	First-line	30% BRCA+	NR	NR	51%	NR	All the patients had received six to nine cycles of first-line platinum-based chemotherapy	PS / first-line treatment
SOLO 1	Olaparib (260)	Placebo (131)	391	2:1	First-line	All BRCA+ ~70% BRCA1+ ~30% BRCA2+	1%	99%	NR	NR	Platinum-based chemotherapy without bevacizumab	PS / first-line treatment
VELIA	Veli-parib+Chemotherapy followed by placebo (383) Veli-parib+Chemotherapy followed by veliparib (382)	Placebo+Chemotherapy followed by placebo (375)	1140	1:1:1	First-line	30% BRCA+	29%	71%	NR	NR	Participants who undergo primary cytoreductive surgery	PS / first-line treatment

Qualität der Studien:

Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): All outcomes	Blinding of outcome assessment (detection bias): All outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias): All outcomes	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Study 19 (Ledermann 2012)	+	+	+	+	+	+	?
VELIA	+	+	+	+	+	+	?
SOLO 3	+	+	+	+	+	+	?
SOLO 2	+	+	+	+	+	+	?
SOLO 1	+	+	+	+	+	+	?
PRIMA	+	+	+	+	+	+	?
PAOLA-1	+	+	+	+	+	+	?
Oza 2015	+	+	+	+	+	+	?
NOVA	+	+	+	+	+	+	?
NCT02446600	+	+	+	+	+	+	?
Kumar 2015	+	+	+	+	+	+	?
ICEBERG 3 (Kaye 2012)	+	+	+	+	+	+	?
CLIO	+	+	+	+	+	+	?
AVANOVA2	+	+	+	+	+	+	?
ARIEL3	+	+	+	+	+	+	?

Studienergebnisse: Erstlinien-Erhaltungstherapie

PARPi mit Chemotherapie versus Chemotherapie alleine (PAOLA-1 und VELIA Studie):

Hinweis: In der Überschrift der Abbildung fehlt der Hinweis, dass es sich um Erhaltungstherapie (maintenance) handelt

Summary of findings 1. Summary of findings table - Newly-diagnosed EOC: PARPi with chemotherapy compared with chemotherapy alone

Newly-diagnosed EOC: PARPi with chemotherapy compared with chemotherapy alone						
Patient or population: newly-diagnosed EOC Setting: specialist hospital Intervention: PARPi with chemotherapy Comparison: Chemotherapy alone						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Chemotherapy alone	Risk with PARPi with chemotherapy				
Overall survival - not reported	-	-	-	-	-	
Progression-free survival (PFS) assessed with: alive without evidence of disease progression follow-up: 26 months	Moderate 630 per 1000 ^a	685 per 1000 (529 to 797)	HR 0.82 (0.49 to 1.38) [survival without evidence of disease progression]	1564 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Very low ^{b,c,d,e}	PARPi with chemotherapy probably results in little to no difference in progression-free survival.
Quality of life (QoL) assessed with: European Organization for Research and Treatment of Cancer Questionnaire Scale from: 0 to 100	The mean quality of life was -2.89	1.56 higher (0.42 lower to 3.55 higher)	-	744 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^{c,d}	PARPi with chemotherapy likely results in little to no difference in the quality of life.
Any severe adverse event (grade 3 or higher) (G3+ SevAE) assessed with: NCI-CTCAE	447 per 1000	505 per 1000 (478 to 536)	RR 1.13 (1.07 to 1.20)	1549 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High ^c	PARPi with chemotherapy likely increases any severe adverse event (grade 3 or higher) slightly.

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; EOC: epithelial ovarian cancer; HR: hazard Ratio; PARPI: poly (ADP-ribose) polymerase) inhibitors; RCT: randomised controlled trial; RR: risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

See interactive version of this table: https://gdt.gradepro.org/presentations/#/isof/isof_question_revman_web_426407798344781835.

^a The control risk of being alive without evidence of disease progression at 12 months (63%) was taken from the control arm of the VELIA study.

^b Downgraded by two levels for inconsistency (I2>90%)

^c Note: Indirectness one of the trials (PAOLA-1) included bevacizumab in its chemotherapy regimen.

^d Downgraded by one level due to imprecision (wide confidence interval around the effect estimate crossing a line of no effect)

^e Note: A single study contributed data for this outcome

PARPi versus Placebo (PRIMA und SOLO 1 Studie):

Summary of findings 2. Summary of findings table - Newly-diagnosed EOC: PARPi monotherapy compared with placebo (maintenance therapy)

Newly diagnosed EOC: PARPi monotherapy compared with placebo (maintenance therapy)

Patient or population: newly-diagnosed EOC
Setting: specialist hospital
Intervention: PARPi monotherapy (maintenance)
Comparison: placebo

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with PARPi monotherapy (maintenance)				
Overall survival (OS) assessed with: number alive follow-up: range 14 months to 41 months	Moderate 620 per 1000 ^a	679 per 1000 (583 to 754)	HR 0.81 (0.59 to 1.13) [survival]	1124 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^{b,c}	PARPi monotherapy likely results in little to no difference in overall survival, although this is based on immature data and more mature data may alter this result.
Progression-free survival (PFS) assessed with: alive without evidence of disease progression follow-up: range 14 months to 41 months	Low 240 per 1000 ^d	549 per 1000 (269 to 763)	HR 0.42 (0.19 to 0.92) [survival without evidence of disease progression]	1124 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Low ^{e,f}	PARPi monotherapy may increase progression-free survival.
Quality of Life (QoL) assessed with: The Trial Outcome Index (TOI) score on the Functional Assessment of Cancer Therapy–Ovarian Cancer questionnaire	The mean quality of Life was 3.30	MD 3 lower (4.48 lower to 1.52 lower) ^g	-	362 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^{h,i,j}	PARPi monotherapy probably results in a slight reduction in Quality of Life, although this may not be clinically meaningful.
Any severe adverse event (grade 3 or higher) (G3+ SevAE) assessed with: NCI-CTCAE	187 per 1000	537 per 1000 (309 to 934)	RR 2.87 (1.65 to 4.99)	1118 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Very low ^k	PARPi monotherapy may increase/have little to no effect on any severe adverse event (grade 3 or higher) but the evidence is very uncertain.

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; EOC: epithelial ovarian cancer; HR: hazard ratio; MD: mean difference; PARPi: poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors; RCT: randomised controlled trial; RR: risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^a The control risk of being alive at 36 months (62%) was taken from the control arm of the ICON7 study.

^b Downgraded by one level due to imprecision (wide confidence interval around the effect estimate crossing a line of no effect)

^c Note: Analysis based on immature data

^d The control risk of being alive without evidence of disease progression at 12 months (24%) was taken from the control arm of the PRIMA study.

^e Downgraded by two levels due to inconsistency (indicator of statistical heterogeneity I² >90%), which was probably caused by the population recruited in both studies (SOLO1 included only women with BRCA mutation)

^f Note: The evidence was not downgraded for imprecision despite wide confidence intervals around the effect estimate as the pooled effect still indicates the benefit of PARPi use over placebo.

^g adjusted mean change from baseline to 2 years

^h Note: data limited to a population of patients with BRCA mutation

ⁱ Downgraded by one level due to imprecision (wide confidence interval around the effect estimate)

^j Note: A single study contributed data for this outcome

^k Downgraded by two levels due to inconsistency (indicator of statistical heterogeneity I² >80%)

Anmerkung/Fazit der Autoren

PARPi maintenance treatment after chemotherapy may improve PFS in women with newly-diagnosed and recurrent platinum-sensitive EOC; there may be little to no effect on OS, although OS data are immature. Overall, this is likely at the expense of an increase in SevAE. It is disappointing that data on quality of life outcomes are relatively sparse.

Kommentare zum Review

- Alle Studien pU-gesponsert
- Sehr hohe Heterogenität in vielen der Meta-Analysen ($I^2 > 75\%$) führt zu einer Einschränkung der Ergebnissicherheit (certainty of evidence) bei vielen Endpunkten
- Keine direkten Vergleiche der einzelnen PARPis

3.2 Systematische Reviews

Gulia S et al., 2022 [3].

Maintenance therapy with a poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor [PARPi] in patients with newly diagnosed advanced epithelial ovarian cancer: individual patient data and trial-level meta-analysis

Fragestellung

- to synthesize the evidence for efficacy and toxicity of maintenance PARPi in first-line treatment of ovarian cancer patients, including molecular defined subgroups of interest

Methodik

Population:

- Inclusion criteria: patients with stage III or IV epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer
- Exclusion criteria: patients with recurrent disease

Intervention:

- PARPi

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- Progression-free survival (PFS)
- Toxicity

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, Cochrane Library, abstracts and virtual meeting presentations
- January 2012 – September 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4 Studien (2687 participants) (PAOLA-1; PRIMA; SOLO 1; VELIA)

Zu den Studiencharakteristika s. auch die Zusammenfassung der Studien aus **Tattersall et al 2022[14]**

Charakteristika der Population:

Table S3: Baseline clinical characteristics of whole meta-analyzed population from four trials

Characteristics	Experimental arm (PARPi) N (%) 1666	Control arm (placebo) N (%) 1021	Total population N (%) 2687
Age <65 >65	1082 (65%) 584 (35%)	674 (66%) 347 (34%)	1756 (65%) 931 (35%)
ECOG score 0 1	1139 (69%) 516 (31%)	694 (68%) 318 (32%)	1833 (68%) 834 (32%)
Stage III IV	1211 (73%) 455 (27%)	742 (73%) 279 (27%)	1953 (73%) 734 (27%)
Receipt of neoadjuvant chemotherapy Yes No	794 (48%) 858 (52%)	458 (45%) 563 (55%)	1252 (47%) 1421 (53%)
Response after first-line therapy CR PR	915 (55%) 526 (32%)	639 (63%) 360 (35%)	1554 (58%) 886 (33%)
Deleterious BRCA mutation gBRCA mutated tBRCA mutated g/tBRCA mutated	440 (26%) 185 (11%) 152 (9%)	194 (19%) 109 (10%) 71 (7%)	634 (23%) 294 (11%) 223 (8%)
HRD status HRD positive including BRCA mutated HRD positive excluding BRCA mutated HRD negative HRD unknown	621 (37%) 192 (12%) 486 (29%) 161 (9%)	410 (40%) 110 (11%) 289 (28%) 92 (9%)	1031 (39%) 302 (11%) 775 (29%) 253 (9%)

Abbreviations: N, number of patients; PARPi, PARP inhibitor; HRD, homologous recombination deficiency.

*gBRCA, germline BRCA mutated; tBRCA, tumor BRCA mutated; g/tBRCA, germline and/or tumor BRCA mutated

Qualität der Studien:

SOLO-1	PRIMA	Paola-1	Yellia	Coleman RL	Coquard IR	Martin AG	Moore K	
+	+	+	+	+	+	+	+	Random sequence generation (selection bias)
+	+	+	+	+	+	+	+	Allocation concealment (selection bias)
+	+	+	+	+	+	+	+	Blinding of participants and personnel (performance bias)
+	+	+	+	+	+	+	+	Blinding of outcome assessment (detection bias)
+	+	+	+	+	+	+	+	Incomplete outcome data (attrition bias)
+	+	+	+	+	+	+	+	Selective reporting (reporting bias)
+	+	+	+	+	+	+	+	Other bias

- Qualitätsbewertung für den Endpunkt PFS:

Table S4: Quality of Evidence

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Progression Free Survival	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
PFS comparison												
3	RCTs	none	none	none	none	none	703/1406 (50%)	586/890 (65.8%)	HR 0.63 (0.56 to 0.71)	167 fewer per 1000 (from 125 fewer to 206 fewer)	High	Important
								63.2%		165 fewer per 1000 (from 124 fewer to 203 fewer)		

Studienergebnisse:

- Überwiegend konkordante Ergebnisse zwischen IPD und trial-level Meta-Analyse

IPD-Analyse

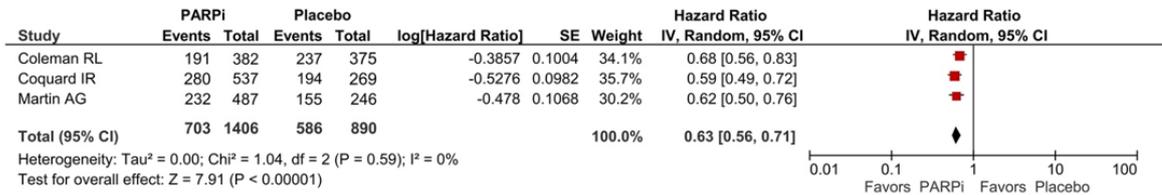
- **Median PFS**

- performed in data extracted from four studies (PRIMA, PAOLA-1, VELIA, and SOLO-1) with 1505 patients and 732 events in the PARPi group and 929 patients and 624 events in the placebo group.
- **Patients with germline and/or tumor BRCA mutation:**
 - The median PFS was significantly longer in PARPi versus placebo groups, **[45.7 (95% CI 40.0-63.8) months versus 17.7 (95% CI 14.4-19.4) months; HR 0.38, 95% CI 0.32-0.46; P < 0.001; I² = 0%;]**
- **HRD-positive status including BRCA mutation:**
 - The median PFS was significantly longer in PARPi versus placebo groups **[34.7 (95% CI 29.7-37.9) months versus 17.9 (95% CI 16.7-19.7) months; HR 0.45, 95% CI 0.38-0.54; P < 0.001; I² = 72%;]**
- **HRD-positive status excluding BRCA mutation:**
 - The median PFS was significantly longer in PARPi versus placebo groups **[22.3 (95% CI 19.4-not-estimable) months versus 13.1 (95% CI 10.3-16.8) months; HR 0.47, 95% CI 0.34-0.65; P = 0.001; I² = 0%;]**
- **HRD-negative status:**
 - Median PFS was not significantly different in PARPi versus placebo groups **[15.0 (95% CI 12.4-16.0) months versus 11.3 (95% CI 10.3-14.0) months; HR 0.90, 95% CI 0.76-1.05; P = 0.75; I² = 0%;]**

Trial-level Meta-Analyse

- **PFS in der Gesamtpopulation**

Figure S3: Progression-free survival comparing PARP inhibitor versus placebo using published estimates from 3 RCT (excluding the trial by Moore, et al)



Anmerkung: Diese Meta-Analyse exkludiert die SOLO1 Studie: [...] the Solo1 study included only patients with germline BRCA1 or BRCA2 mutation, therefore data from this study was not combined with whole study populations of the other three studies, which included patients with and without BRCA mutations.

- PFS in Subgruppen

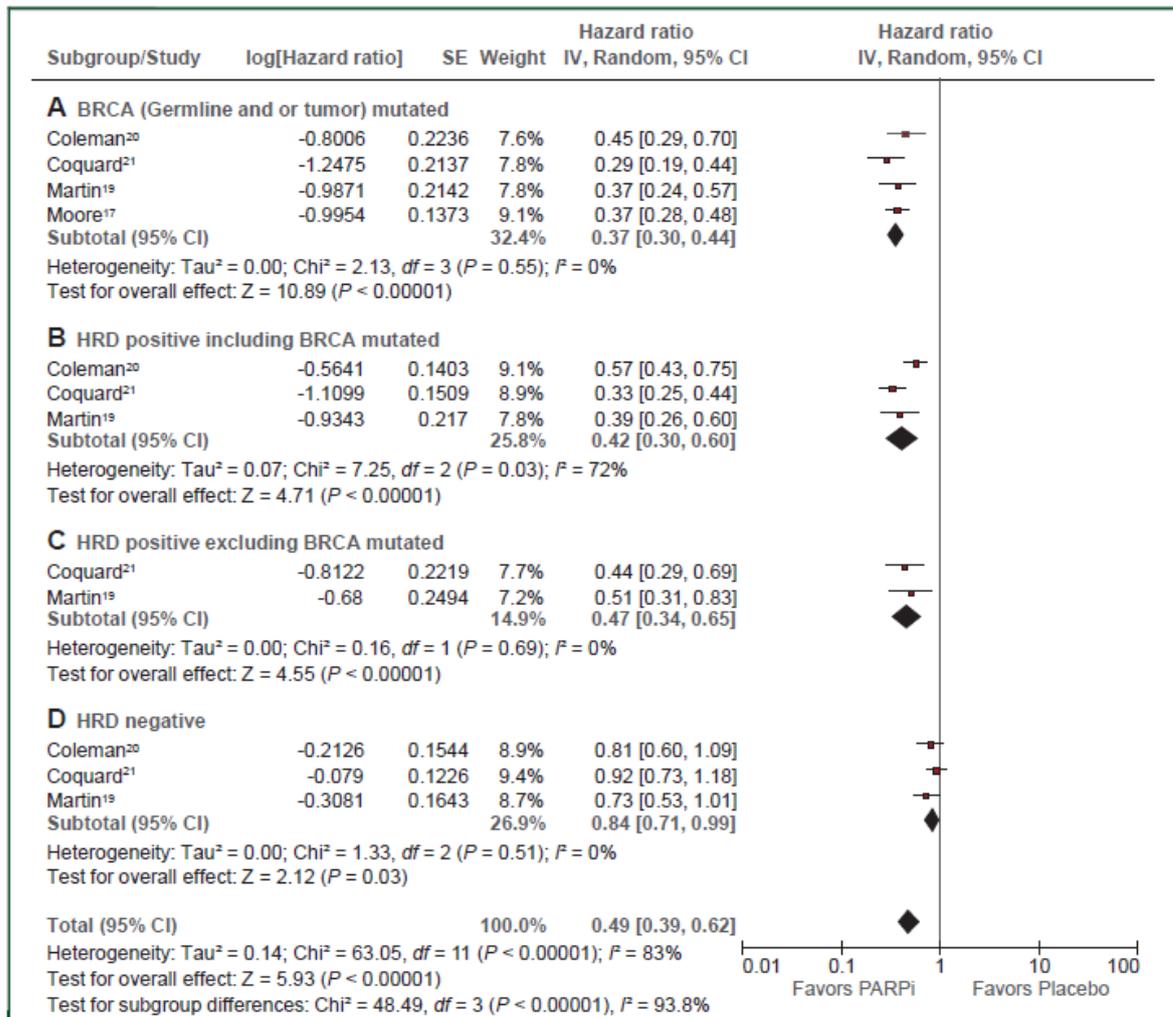


Figure 3. Progression-free survival comparing PARPi versus placebo in subgroups: forest plots of individual patient data from four RCTs. (A) Germline and/or tumor BRCA mutated. (B) HRD positive including BRCA mutated. (C) HRD positive excluding BRCA mutated. (D) HRD negative. CI, confidence interval; HRD, homologous recombination deficiency; M-H, Mantel-Haenszel; PARPi, poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor; RCT, randomized controlled trial.

Anmerkungen:

Patients with unknown HRD status were also excluded from the subgroup analysis as shown below.

Trial	No of patients excluded from the subgroup analysis with HRD unknown status	
	PARPi arm	Placebo arm
POALA-1	90	52
PRIMA	71	40

Of note, significant heterogeneity (I² ¼ 71%, P ¼ 0.03) was seen in the HRD-positive subgroup that included BRCA mutation. This could be due to different cut-off scores for HRD in the included trials (42 was the cut-off in PRIMA and POALA-1, and 33 in VELIA). There was no significant heterogeneity in the HRD-positive subgroup after excluding BRCA mutation because this analysis did not include the VELIA study.

• Toxicities

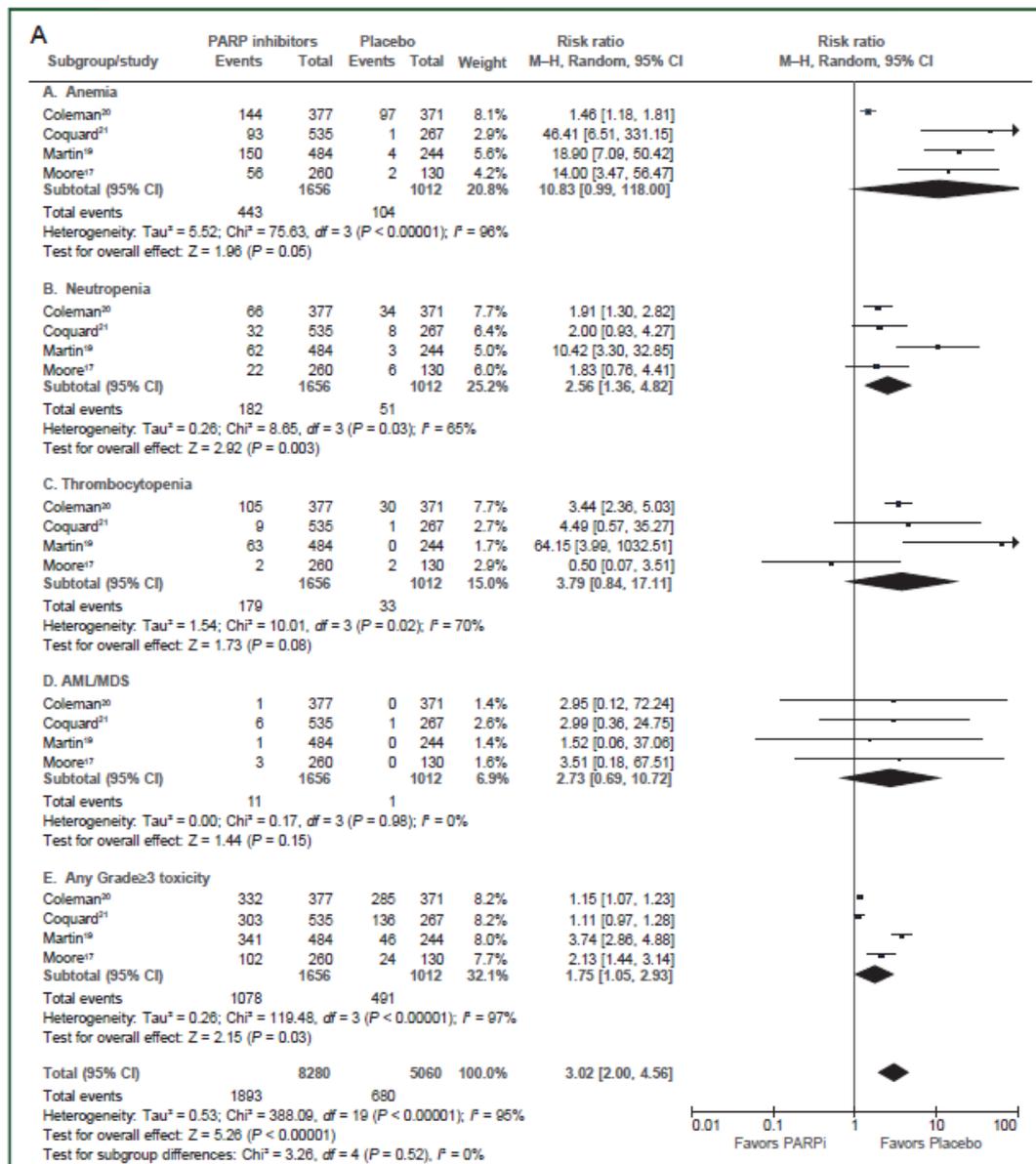


Figure 4. Analysis of toxicities (≥grade III) in PARP inhibitor versus placebo based on published estimates. (A) Hematological toxicities. (B) Nonhematological toxicities. (C) Dose reduction and treatment discontinuation. AML, acute myeloid leukemia; CI, confidence interval; MDS, myelodysplastic syndrome; M-H, Mantel-Haenszel; PARP, poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor.

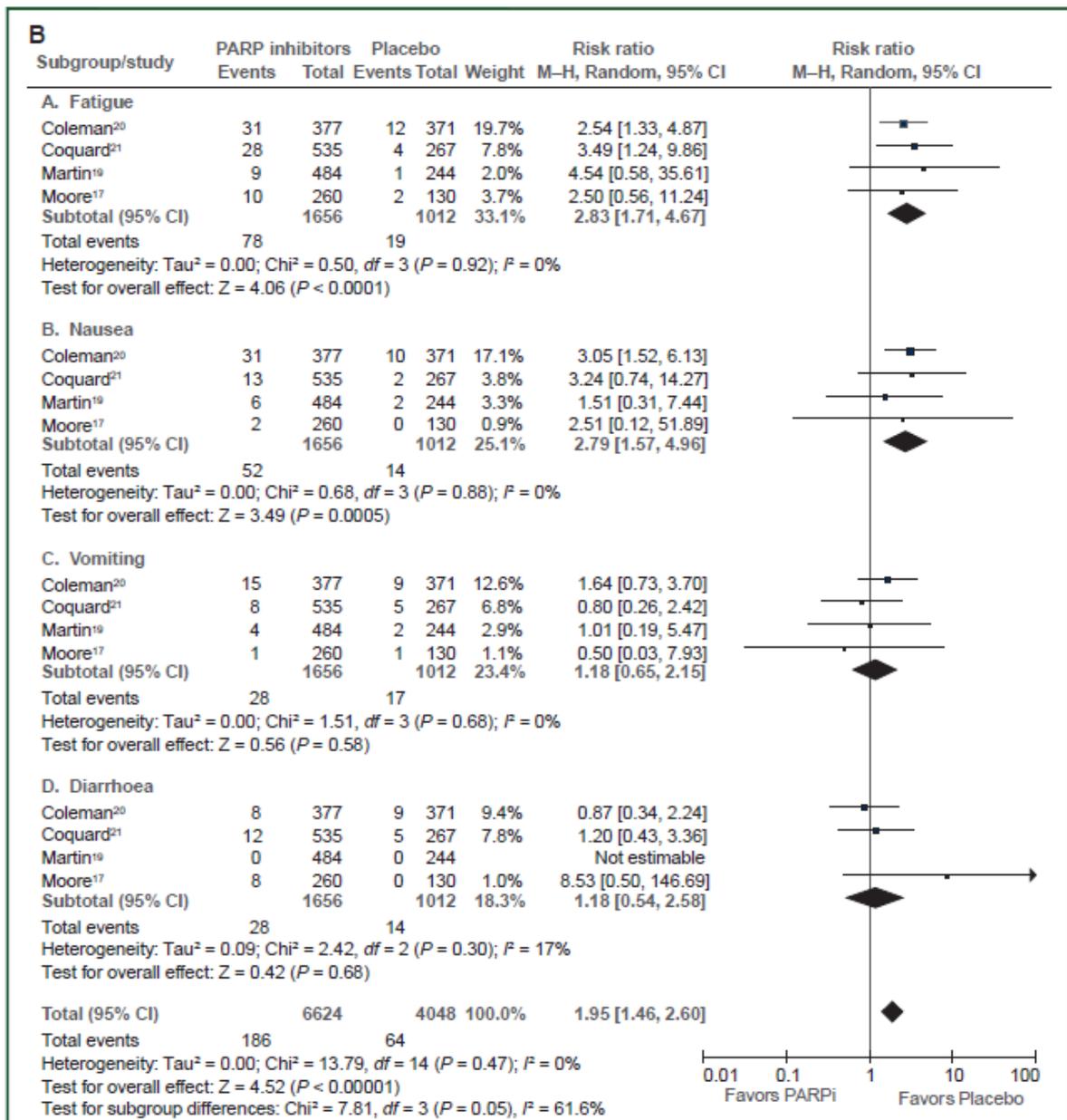


Figure 4. Continued.

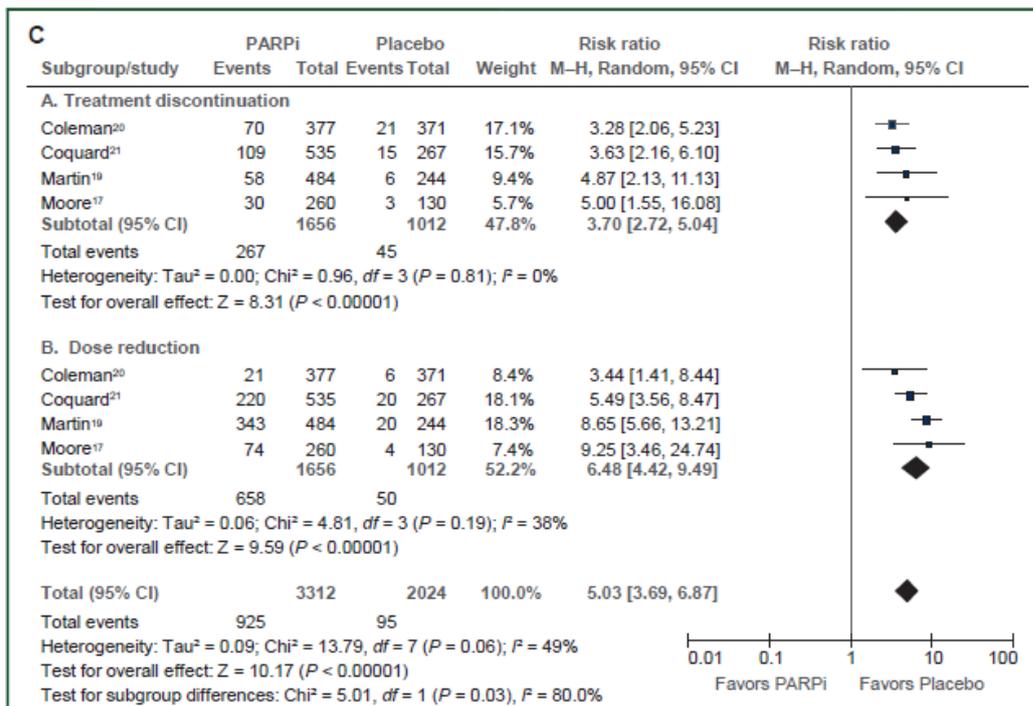


Figure 4. Continued.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, this meta-analysis suggests that maintenance treatment with a PARPi after standard first-line treatment in newly diagnosed epithelial ovarian cancer results in substantial and clinically meaningful benefit in PFS among patients with germline and/or tumor BRCA mutation and/or homologous recombination-deficient tumors. This treatment strategy should be a standard of care in such patients. There is a lack of meaningful PFS benefit in patients without tumor HRD, and, given the significantly higher risk of toxicity with PARPis, this treatment is unlikely to be useful in such patients.

Kommentare zum Review

- Die hier inkludierten Studien wurden im Cochrane Review von Tattersall et al 2022[14] mit „unklarem Verzerrungsrisiko“ bewertet. Eine IPD erfolgte in Tattersall et al nicht, weshalb die Ergebnisse hier ergänzend dargestellt werden. Sie beinhalten Meta-Analysen mit allen 4 RCT, die ein PARPi in der Erstlinien-Erhaltungstherapie eingesetzt haben, unabhängig davon, ob in Mono- oder Kombinationstherapie. Tattersall et al 2022 hingegen führen zwei getrennte Meta-Analysen für PARPi in Monotherapie und PARPi in Kombinationstherapie durch.
- Tattersall et al kommen zu ähnlichen Schlüssen was mögliche Effekte der PARPi auf die Endpunkte in der Gesamtpopulation und in den Subgruppen angeht, wie diese Meta-Analysen von Gulia et al 2022, allerdings bewerten Tattersall et al die Effekte auf das PSF mit einer geringen Evidenz-Sicherheit und sehen einen positiven Effekt auch in der Subgruppe der Patientinnen ohne HRD Status (basierend auf einem RCT, der PRIMA Studie).
- Alle Studien pU-gesponsert
- Zwei der AutorInnen aus Institutionen mit *“institutional financial interest for the conducted research”*

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2022 [6,7].

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 5.1, AWMF-Registernummer: 032/035OL

Zielsetzung/Fragestellung

Die Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“ ist ein evidenz- und konsensusbasiertes Instrument zur Versorgung der Patientinnen mit Borderlinetumoren und bösartigen Tumoren der Eierstöcke, der Tuben und des Peritoneums einschließlich der Keimstrang-Stroma- und Keimzelltumoren.

u.a.:

- Systemische Therapie: Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom
 - [...] Profitieren Patientinnen von einer Erhaltungs- bzw. Konsolidierungstherapie?
 - Gibt es Subgruppen von Patientinnen, die mehr oder weniger oder gar nicht von einer bestimmten Therapie profitieren?
 - Welche Rolle spielt das Therapiemonitoring?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; trifft zu
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; trifft zu
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; trifft zu
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; trifft zu
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; trifft zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert; trifft zu

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis März 2020

LoE

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (**SIGN**)

Grad	Beschreibung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2-	Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nicht analytische Studien, z. B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

GoR

- Entsprechend dem AWMF-Regelwerk

Tabelle 5: Verwendete Empfehlungsgrade.

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll/soll nicht
B	Empfehlung	sollte/sollte nicht
0	Empfehlung offen	kann

Empfehlungen Erstlinien-Erhaltungstherapie

Anmerkung: Empfehlungen zur *Erstlinientherapie* werden ebenfalls dargestellt. Hintergrundinformationen werden nur für die Empfehlungen zur Erhaltungstherapie dargestellt.

8.2. Systemische Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms

8.5.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2021
Empfehlungsgrad A	Die First-line-Chemotherapie für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (II-IV) soll aus Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m ² über 3 h i.v. für insgesamt 6 Zyklen alle 3 Wochen bestehen.	
Level of Evidence 1++	<u>Leitlinien:</u> NICE 2011 [378], NHS TA91 [379], SIGN 135 [380] <u>Primärstudien:</u> [381-392]	

8.6.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2021
Empfehlungsgrad B	Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (III-IV) sollte eine zusätzliche Erhaltungstherapie erfolgen.	
Level of Evidence 1+	<u>Primärstudien:</u> [393-395] [396-399]	

8.7.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2021
Empfehlungsgrad 0	Als Erhaltungstherapie können folgende Substanzklassen oder Kombinationen eingesetzt werden: <ul style="list-style-type: none"> • Bevacizumab • PARP-Inhibitor • PARP-Inhibitor + Bevacizumab* 	
Level of Evidence 1+	<u>Primärstudien:</u> [396-400] *Bei Patientinnen nach Ansprechen und Abschluß einer Platin-basierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab deren Tumor einen positiven Status des homologen Rekombinationsmangels (HRD) aufweist, definiert durch BRCA1/2 Mutation und / oder genomische Instabilität. Daten hierfür liegen nur für Olaparib vor.	

Tabelle 19: Übersicht über die derzeit verfügbaren Optionen für eine Erhaltungstherapie bei primärem fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (Stand 12/2020)

Bevacizumab	Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Primärbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem epitheliale Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom in den FIGO-Stadien IIIB, IIIC und IV*
Olaparib	<p>1) 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) aufweisen.</p> <p>2) als Erhaltungstherapie in Kombination mit Bevacizumab von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) aufweisen und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD), definiert als BRCA1/2-Mutation oder genomische Instabilität, aufweisen.</p>
Niraparib	als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben.
* gemäß „alter“ International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)-Klassifikation von 2009: entspricht in der aktuellen FIGO-Klassifikation den Stadien FIGO IIIA1 und IIIB-IV	

Hintergrundinformation zur Erhaltungstherapie:

Die Gabe von Bevacizumab parallel zur Chemotherapie und als Erhaltungstherapie für insgesamt 12 bzw. 15 Monate konnte in 2 Phase-III-Studien das progressionsfreie Überleben signifikant verlängern [393, 394]. Das Gesamtüberleben war lediglich in Subgruppen signifikant verbessert (hohe Tumormass, Stadium IV oder high-grade-seröser Subtyp), eine Verschlechterung der Lebensqualität war gering aber signifikant [395, 407, 408].

In der SOLO-1 Studie wurden Patientinnen mit neu diagnostiziertem, high grade serösem oder endometrioidem Ovarialkarzinom, Tubenkarzinom oder primärem peritonealem Karzinom und Nachweis einer BRCA1/2-Mutation (Keimbahn oder somatisch) und Ansprechen (partielle oder komplette Remission) auf eine platinbasierte Primärtherapie in eine Erhaltungstherapie mit dem PARP-Inhibitor Olaparib (Filmtablette 300 mg/2x täglich p.o.) versus Placebo randomisiert [400]. Die Therapie erfolgte für längstens 2 Jahre bzw. konnte verblindet bei partieller Remission nach 2 Jahren fortgeführt werden. Hier zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS unter Olaparib im Vergleich zu Placebo. Für Patientinnen mit Olaparib wurde das Risiko für eine Krankheitsprogression oder Tod um insgesamt 70 % (HR 0,30 [95% CI 0,23–0,41], p<0,001) gegenüber Placebo gesenkt. Das 3-Jahres-PFS war mit 60,4% im Vergleich zu 36,9% bei Placebo deutlich höher. Es zeigten sich keine negativen Veränderungen bei der Lebensqualität durch die Erhaltungstherapie. Der PFS-Benefit der Olaparib-Erhaltungstherapie konnte über alle Subgruppen (z. B. auch in Subgruppen nach Erfolg der zytoreduktiven Operation, Art des Ansprechens auf die First-Line Chemotherapie oder der identifizierten BRCA-Keimbahnmutation) nachgewiesen werden. Die finalen Daten zum Gesamtüberleben stehen noch aus.

In der PRIMA/ENGOT-OV26/ AGO-OVAR 21-Studie wurde der Effekt einer PARP-Inhibitor-Erhaltungstherapie mit Niraparib (initial 200 mg bzw. 300 mg täglich p.o., für längstens 36 Monaten) bei Patientinnen mit high-grade serösem oder endometrioidem Ovarialkarzinom, Tubenkarzinom oder primär peritonealem Karzinom nach Ansprechen (partielle oder komplette Remission) auf eine platinhaltige Erstlinien-Chemotherapie untersucht und zeigte unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus einen signifikanten Effekt auf das PFS [397]. Bereits im Gesamtkollektiv konnte mit einer HR von 0,62 das Progressionsrisiko um 38% gesenkt werden, unter Niraparib betrug das PFS 13,8 Monate, in der Placebogruppe 8,2 Monate (HR 0,62; [95% CI 0,50- 0,76], p<0,001). Für Patientinnen mit HRD-positiven Tumoren führte die Therapie mit Niraparib im Vergleich zu Placebo zu einer Verdoppelung des PFS und einer Reduktion des Progressionsrisiko um 57% (21,9 vs. 10,4 Monate; HR 0,43 [95% CI 0.31-0.59],

$p < 0,001$). Der Therapieeffekt für Patientinnen mit HR-kompetenten Tumoren zeigte sich zwar abgeschwächt, aber weiter statistisch signifikant mit einer HR von 0,68 [95% CI 0.49-0.94]. Die finalen Daten zum Gesamtüberleben stehen noch aus.

In der PAOLA-1/ AGO-OVAR 20- Studie wurde die Wirksamkeit der Erhaltungstherapie mit dem PARP-Inhibitor Olaparib (300 mg Filmtablette p.o. 2x täglich für längstens 2 Jahre) in Kombination mit Bevacizumab (15 mg/kg KG i. v., q3w, für maximal 15 Monate) bei Frauen mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem high-grade-serösem oder endometrioidem Ovarialkarzinom, Tubenkarzinom oder primär peritonealem Karzinom (Stadium III/IV) nach Platin/Taxan-haltiger Erstlinien-Chemotherapie plus Bevacizumab unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus geprüft [398]. Die Kombination aus Olaparib und Bevacizumab führte zu einer signifikanten Verlängerung des PFS von 16,6 Monate auf 22,1 Monate im Vergleich zur alleinigen Bevacizumab-Therapie (HR 0,59 [95% CI 0.49- 0.72], $p < 0,0001$). Im Rahmen der Subgruppen-Analysen war der Effekt für die BRCA-positiven Patientinnen besonders ausgeprägt mit einer Verlängerung des PFS um 15,7 Monate (HR 0,31 [95% CI 0,20–0,47]) und fast vergleichbar für die Patientinnen mit HRD-Nachweis durch den Myriad myChoice® HRD-Test (HR 0,43 [95% CI 0,28–0,66]). Wenn auch nicht dafür prospektiv stratifiziert wurde, zeigte sich für HRD-negative Patientinnen dagegen kein signifikanter Effekt (HR 1,00; [95% CI 0,75–1,35]). Die finalen Daten zum Gesamtüberleben stehen noch aus.

In der VELIA/GOG-3005-Studie wurde der derzeit noch nicht zugelassene PARP-Inhibitor Veliparib in Kombination mit der First-Line Chemotherapie verabreicht und danach weiter als Erhaltungstherapie gegeben [396]. Die Kombination von Veliparib mit Chemotherapie gefolgt von der Veliparib-Erhaltungstherapie führte nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 28,5 Monaten in der gesamten Studienpopulation (ITT) zu einer signifikanten Verlängerung des medianen PFS mit 23,5 Monaten im Vergleich 17,3 Monaten in der Kontrollgruppe (HR 0,68; [95% CI 0,56-0,83]; $p < 0,001$). Am deutlichsten ausgeprägt war die Verlängerung des PFS bei den Patientinnen mit BRCA-Mutation nämlich 34,7 Monate vs. 22 Monate (Kontrollgruppe), HR:0,44 [95% CI 0,28-0,68], $p < 0,001$). Die finalen Daten zum Gesamtüberleben stehen noch aus.

Die Addition oder Erhaltungstherapie mit Multikinase-Inhibitoren wie Pazopanib (AGO-OVAR 16) oder Nintedanib (AGO-OVAR 12) erreichten in prospektiv randomisierten Studien ihren primären Endpunkt im Sinne einer statistisch signifikanten Verbesserung des Progressionsfreien Überlebens [409-411]. Beide Substanzen zeigten jedoch keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben [412, 413].

Referenzen:

393. Burger, R.A., et al., Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*, 2011. 365(26): p. 2473-83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22204724>
394. Perren, T.J., et al., A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*, 2011. 365(26): p. 2484-96. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22204725>
395. Oza, A.M., et al., Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*, 2015. 16(8): p. 928-36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26115797>
396. Coleman, R.L., et al., Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*, 2019. 381(25): p. 2403-2415. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31562800>
397. Gonzalez-Martin, A., et al., Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*, 2019. 381(25): p. 2391-2402. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31562799>
398. Ray-Coquard, I., et al., Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*, 2019. 381(25): p. 2416-2428. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31851799>
400. Moore, K., et al., Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*, 2018. 379(26): p. 2495-2505.
407. Burger, R.A., et al., Independent radiologic review of the Gynecologic Oncology Group Study 0218, a phase III trial of bevacizumab in the primary treatment of advanced epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *Gynecol Oncol*, 2013. 131(1): p. 21-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23906656>
408. Stark, D., et al., Standard chemotherapy with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer: quality-of-life outcomes from the International Collaboration on Ovarian Neoplasms (ICON7) phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*, 2013. 14(3): p. 236-43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23333117>
409. du Bois, A., et al., Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 2014. 32(30): p. 3374-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25225436>
410. du Bois, A., et al., Standard first-line chemotherapy with or without nintedanib for advanced ovarian cancer (AGO-OVAR 12): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2016. 17(1): p. 78-89. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26590673>
411. Floquet, A., et al., Progression-free survival by local investigator versus independent central review: comparative analysis of the AGO-OVAR16 Trial. *Gynecol Oncol*, 2015. 136(1): p. 37-42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25434635>

412. Vergote, I., et al., Overall survival results of AGO-OVAR16: A phase 3 study of maintenance pazopanib versus placebo in women who have not progressed after first-line chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2019. 155(2): p. 186-191. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31519320>

413. Ray-Coquard, I., et al., Final results from GIG/ENGOT/AGO-OVAR 12, a randomised placebo-controlled phase III trial of nintedanib combined with chemotherapy for newly diagnosed advanced ovarian cancer. *Int J Cancer*, 2020. 146(2): p. 439-448. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31381147>

8.3. Einsatz von HIPEC

8.8.	Evidenzbasiertes Statement	Geprüft 2021
Level of Evidence 1-	Bisher liegen keine überzeugenden Daten vor, die den Einsatz von HIPEC bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom rechtfertigen.	
	<u>Primärstudien:</u> [415]	

HIPEC: hypertherme intraperitoneale Chemotherapie

8.4. Dosisdichte und Dosisintensität

8.9.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2021
Empfehlungsgrad B	Veränderungen von Dosisdichte oder Intensität sollten nicht außerhalb von klinischen Studien zur Anwendung kommen.	
Level of Evidence 1+	<u>Leitlinien:</u> Australian [3] <u>Primärstudien:</u> [418-430]	

8.5. Erhaltungs-/Konsolidierungstherapien mit Chemo/Strahlentherapien

8.10.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2021
Empfehlungsgrad A	Erhaltungs-/Konsolidierungstherapien mit Chemo- und oder Strahlentherapien nach Abschluss der Primärtherapie sollen nicht durchgeführt werden*. *Für die Wirksamkeit einer Konsolidierungs- oder Erhaltungstherapie im Hinblick auf PFS liegen nur Daten für Antiangiogenetische Therapien und Behandlungen mit PARP-Inhibitoren vor (siehe 8.6. und 8.7.)	
Level of Evidence 1+	<u>Primärstudien:</u> [393, 394, 433-440]	

Hirte et al, 2021 [5].

Ovarian Cancer Guideline Development Group in Ontario, in association with the Program in Evidence-Based Care (PEBC) of Ontario Health (Cancer Care Ontario) in Canada

An Ontario Health (Cancer Care Ontario) Clinical Practice Guideline: Consolidation or Maintenance Systemic Therapy for Newly Diagnosed Stage II, III, or IV Epithelial Ovary, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Carcinoma

Systematischer Review zur Leitlinie: Hirte et al, 2021[4]

Zielsetzung/Fragestellung

Does **consolidation or maintenance systemic therapy** improve overall survival (OS), progression-free survival (PFS), and patient-reported outcomes (quality of life (QoL)), with acceptable adverse effects in the target population? If so, what is the optimal regimen for maintenance therapy (dose, schedule, and frequency)?

- In the target population, do patients with BRCA1/2 mutation (somatic or germline mutation) or homologous-recombination deficiency (HRD) have different optimal regimens for maintenance therapy and outcomes compared with patients without BRCA 1/2 mutation or HRD?
- Do patients with different histological subtypes (low-grade serous, endometrioid, clear cell, mucinous, undifferentiated or unclassifiable) or different stages have different optimal regimens for maintenance systemic therapy and outcomes?

Definition:

- **consolidation therapy:** defined as treatment being given after cancer has disappeared following the initial therapy)
- **maintenance therapy:** defined as treatment being given to help prevent a cancer recurrence after it has disappeared following initial therapy, which may be given for a long duration

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; trifft zu
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; trifft zu
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; trifft zu
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; trifft zu
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; trifft zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert; unklar

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Library (January 2003 to August 2019)
- PubMed (January 2018 to October 2019)
- main relevant guideline Web sites and annual conference meeting abstracts (January 2017 to October 2019)

LoE

- COCHRANE RoB

GoR

- Modified based on GRADE

Table 1. Strength of Recommendations for this Guideline (modified based on GRADE [45]).

Strength	Definition
Recommendation to use the intervention	The guideline Working Group * believes the benefits of the maintenance therapy in newly diagnosed stage II, III, or IV ovarian cancer patients clearly outweigh the harms for nearly all patients and the group is confident to support the recommended action.
Weak recommendation to use the intervention	The guideline Working Group * believes the benefits and harms of the maintenance therapy in the target population are closely balanced or are more uncertain but still adequate to support the recommended action.
No recommendation for the intervention	The guideline Working Group * is uncertain whether the benefits and harms of the maintenance therapy in the target population are balanced and does not recommend a specific action.
Weak recommendation against the intervention	The guideline Working Group * believes the benefits and harms of the maintenance therapy in the target population are closely balanced or are more uncertain but still adequate to support the recommended action.
Recommendation against the intervention	The guideline Working Group * believes the harms of the maintenance therapy in the target population clearly outweigh the benefits for nearly all patients and the group is confident to support the recommended action.

* The guideline Working Group includes one medical oncologist, three gynecologic oncologists, and one guideline methodologist.

Empfehlungen

We are unable to specify the patient population by histological types for different maintenance therapy recommendations. The majority of patients in the eligible studies are high-grade serous.

7. Consolidation Therapy

Recommendation 1 (Strength: Recommendation)

Consolidation therapy with **chemotherapy is NOT recommended** in the target population.

8. Maintenance Therapy

- 8.1. Agents Recommended

8.1.1. Recommendation 2 (Strength: Recommendation)

Maintenance therapy with **olaparib** 300 mg twice a day by mouth for up to two years or until progression should be recommended in newly diagnosed stage III, or IV EOC patients with BRCA1/2 mutation (somatic or germline), who are in complete remission or partial remission status after first-line therapy with cytoreductive surgery and adjuvant therapy.

Qualifying statements: Patients who have no evidence of disease at two years stopped using olaparib, but patients who have a partial response at two years can continue receiving it. The strength of recommendation will be reconsidered when OS data are available.

Key evidence: The certainty of evidence of two trials is high when evaluated using the GRADE approach. In the SOLO1 trial [3], patients with BRCA1, BRCA2, or both mutations (somatic or germline), who took olaparib alone as a maintenance therapy had a higher PFS rate than those in the placebo group (60% vs. 27%, $p < 0.01$), and the sensitivity analysis of investigator-assessed PFS showed the difference was 36.1 months (49.9 vs. 13.8 months, $p < 0.01$) between the two groups. However, the final OS data are immature. Patients in the olaparib group had more anemia and any Grade 3 adverse effects. There was no clinically meaningful difference between the two groups for QoL at two years.

In the PAOLA-1 trial [36], patients received bevacizumab with platinum-based chemotherapy as adjuvant therapy, and all patients continued receiving bevacizumab for up to another 11 months or until progression. At the end of adjuvant therapy, patients with complete or partial remission were randomized to receive olaparib as maintenance therapy for 24 months versus placebo. Olaparib led to higher PFS compared with placebo. Data for OS are not yet available.

Patients in the experimental group had more Grade 3 and more anemia adverse effects. No statistically significant difference was found for QoL. Subgroup analyses showed that patients with HRD had better PFS.

Justification: In the SOLO1 trial, although the final OS data are immature, the effect magnitude of olaparib for PFS is large (36-month difference between two groups) in patients with BRCA1/2 mutation with manageable adverse effects. Thus, the Working Group makes “Recommendation” for olaparib at present instead of “Weak Recommendation” as suggested by the internal and external reviewers.

In the discussion section of the PAOLA-1 trial, the authors realized the potential contamination bias due to additional bevacizumab therapy and the lack of an arm with olaparib monotherapy. Thus, it is unclear whether olaparib maintenance therapy alone will have benefit in patients with HRD versus patients without HRD.

In the PAOLA-1 trial, we are unable to identify an additional desirable effect from bevacizumab; thus, we do not recommend olaparib plus bevacizumab as maintenance therapy at present.

Referenzen:

3. Moore, K.; Colombo, N.; Scambia, G.; Kim, B.-G.; Oaknin, A.; Friedlander, M.; Lisyanskaya, A.; Floquet, A.; Leary, A.; Sonke, G.S.; et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2018, 379, 2495–2505.

36. Ray-Coquard, I.; Pautier, P.; Pignata, S.; Pérol, D.; González-Martín, A.; Berger, R.; Fujiwara, K.; Vergote, I.; Colombo, N.; Mäenpää, J.; et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2019, 381, 2416–2428.

8.1.2. Recommendation 3 (Strength: Weak Recommendation)

Maintenance therapy with **niraparib** 200 to 300 mg by mouth daily for three years or until progression can be recommended in the target population.

Qualifying statement: The strength of recommendation will be reconsidered when OS data are available.

Key evidence: The certainty of evidence of the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial is high [1]. The results indicated that niraparib led to higher PFS in all patients. The subgroup analyses showed that niraparib had PFS benefit among patients with HRD and patients without HRD, and patients with or without BRCA1/2 mutation, compared with placebo. Thus, HRD or BRCA1/2 mutation is not a confounder. However, the OS data are not yet mature. Compared with placebo, niraparib led to more Grade 3 or higher adverse effects on treatment-related adverse effects, anemia, neutropenia, and thrombocytopenia. There was no difference in QoL between the two groups.

Justification: Although niraparib significantly improved PFS in all patients, it increased the risk of adverse effects. Since the median follow-up duration in this trial is 13.8 months only and the OS data are immature, the Working Group members make a weak recommendation for use of niraparib at present. Less than 25% of the Ovarian Cancer Guideline Development Group and External Review members wanted to make “Recommendation” rather than “Weak Recommendation”. The Patients’ Consultation Group emphasizes the results of OS and agrees with “Weak Recommendation” at present.

Referenzen:

1. González-Martín, A.; Pothuri, B.; Vergote, I.; Christensen, R.D.; Graybill, W.; Mirza, M.R.; McCormick, C.; Lorusso, D.; Hoskins, P.; Freyer, G.; et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2019, 381, 2391–2402.

8.1.3. Recommendation 4 (Strength: Weak Recommendation)

Concurrent use of **bevacizumab** 7.5 mg/kg intravenously three-weekly with adjuvant therapy for six cycles and continued use for up to 12 cycles or until progression as maintenance therapy can be recommended in newly diagnosed high-risk stage III, or IV EOC patients.

Qualifying statement: The definition of high-risk stage III or stage IV patients in the eligible study (ICON7 trial) was defined as stage III with residual disease >1 cm, inoperable stage III, or stage IV EOC (total 30 [6%] inoperable stage III or IV patients).

Key evidence: The aggregate evidence certainty of two large randomized controlled trials (RCT) on bevacizumab was moderate. In the ICON7 trial, patients received six cycles of adjuvant paclitaxel plus carboplatin and followed placebo as maintenance therapy, versus paclitaxel plus carboplatin plus concurrent bevacizumab followed by bevacizumab for 12 cycles or until disease progression, versus placebo [18,30,32,38]. No PFS or OS benefit was found in the bevacizumab group at median 4.1 years. Bevacizumab led to more Grade 3 or 4 adverse effects. The pre-planned subgroup analysis showed that among high-risk patients (defined as stage III with residual >1 cm or stage IV), bevacizumab led to longer PFS and OS. The p-value of 0.01 from the interaction test demonstrated the benefit of bevacizumab in the high-risk patients. Additionally, QoL measurements indicated a worse score in patients in the bevacizumab group. The subgroup analysis for histological subtypes found no benefit of bevacizumab for OS outcome in patients with low-grade serous tumors or clear cell tumors. In the GOG-0218 trial [11,27,29,39], patients in the control group (CG) received paclitaxel and carboplatin for six cycles, plus placebo from cycle two to up to cycle 22; patients in the experimental group 1 (EG1) received paclitaxel and carboplatin from cycle two to cycle six, plus bevacizumab from cycle 2 to cycle 22; and patients in the experimental group 2 (EG2) received paclitaxel and carboplatin for six cycles, plus bevacizumab from cycle two to cycle six and then placebo from cycle 7 to up to cycle 22. Patients in EG1 had a better PFS result than those in CG, but the final results showed no benefit for OS at median 8.6 years. There was no benefit for either PFS or OS in the EG2 when compared with the CG. More GRADE 3 or 4 adverse effect in EG1. There were no significant differences across the three treatment groups for QoL. The subgroup analyses showed that patients with or without a BRCA mutation in the EG1 had greater PFS than those in the CG. Patients in the EG1 experienced greater PFS than those in the CG with stage III or IV, respectively; but bevacizumab only had OS benefit in patients with stage IV disease. Only the serous tumor subgroup rather than non-serous tumors had benefit for PFS, but not for OS for patients in EG1 compared with CG.

Justification: Both trials randomized patients before adjuvant chemotherapy. Since there was no statistical difference between EG2 and CG for PFS or OS, there is uncertainty about the utility of bevacizumab given concurrently with cytotoxic chemotherapy. These two RCTs used different doses for bevacizumab (7.5 mg/kg in the ICON7 trial and 15 mg/kg in the GOG-0218 trial). However, the lower dose would be favored because it could cause fewer undesirable effects and would cost less. Therefore, the Working Group members suggest using the lower dose of 7.5 mg/kg for bevacizumab. Less than 25% of Ovarian Cancer Guideline Development Group and External Review members wanted to make “Recommendation” rather than “Weak Recommendation”. After considering the above desirable and undesirable effects of the maintenance therapy, the certainty of evidence, health equity, acceptability, feasibility, generalizability in Ontario, and patient preference, the Working Group members make a weak recommendation.

Referenzen:

11. Burger, R.A.; Brady, M.F.; Bookman, M.A.; Fleming, G.F.; Monk, B.J.; Huang, H.; Mannel, R.S.; Homesley, H.D.; Fowler, J.; Greer, B.E.; et al. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011, 365, 2473–2483.
27. Monk, B.J.; Huang, H.Q.; Burger, R.A.; Mannel, R.S.; Homesley, H.D.; Fowler, J.; Greer, B.E.; Boente, M.; Liang, S.X.; Wenzel, L. Patient reported outcomes of a randomized, placebo-controlled trial of bevacizumab in the front-line treatment of ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol. Oncol.* 2013, 128, 573–578.
29. Norquist, B.M.; Brady, M.F.; Harrell, M.I.; Walsh, T.; Lee, M.K.; Gulsuner, S.; Bernards, S.S.; Casadei, S.; Burger, R.A.; Tewari, K.S.; et al. Mutations in Homologous Recombination Genes and Outcomes in Ovarian

Carcinoma Patients in GOG 218: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Clin. Cancer Res.* 2018, 24, 777–783. [CrossRef] [PubMed]

30. Oza, A.M.; Cook, A.D.; Pfisterer, J.; Embleton, A.; Ledermann, J.A.; Pujade-Lauraine, E.; Kristensen, G.B.; Carey, M.S.; Beale, P.; Cervantes, A.; et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): Overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2015, 16, 928–936. [CrossRef]

32. Perren, T.J.; Swart, A.M.; Pfisterer, J.; Ledermann, J.A.; Pujade-Lauraine, E.; Kristensen, G.; Carey, M.S.; Beale, P.; Cervantes, A.; Kurzeder, C.; et al. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011, 365, 2484–2496.

38. Stark, D.; Nankivell, M.; Pujade-Lauraine, E.; Kristensen, G.; Elit, L.; Stockler, M.; Hilpert, F.; Cervantes, A.; Brown, J.; Lancelley, A.; et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer: Quality-of-life outcomes from the International Collaboration on Ovarian Neoplasms (ICON7) phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2013, 14, 236–243. [CrossRef]

39. Tewari, K.S.; Burger, R.A.; Enserro, D.; Norquist, B.M.; Swisher, E.M.; Brady, M.F.; Bookman, M.A.; Fleming, G.F.; Huang, H.; Homesley, H.D.; et al. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2019, 37, 2317–2328.

8.1.4. Recommendation 5 (Strength: Weak Recommendation)

Concurrent use of **veliparib** 150 mg twice a day by mouth with adjuvant therapy for six cycles, and continued use of 400 mg twice a day by mouth for 30 cycles as maintenance therapy can be recommended in newly diagnosed stage III, or IV EOC patients with HRD.

Qualifying statement: The strength of recommendation will be reconsidered when OS data are available.

Key evidence: The VELIA/GOG-3005 trial investigated the efficacy of veliparib given either concurrently with adjuvant chemotherapy for six cycles (EG2), or concurrently and as maintenance therapy after adjuvant chemotherapy for up to 36 cycles (EG1) and compared with adjuvant chemotherapy alone (CG) [12]. The certainty of evidence of the trial is moderate. At median 28-month follow-up, patients in EG1 had a higher PFS than patients in CG. There was no PFS benefit in EG2 when compared with CG. Veliparib led to more Grade 3 or 4 adverse effects including neutropenia, thrombocytopenia, nausea, and vomiting. No clinically significant difference was found for QoL. The subgroup analysis showed the PFS benefit in patients with BRCA1/2 mutation when compared with patients without BRCA1/2 mutation; intervention in EG1 led to higher PFS in patients with HRD and patients with stage III, rather than in patients with non-HRD or stage IV when comparing with intervention in CG, but the interaction test's p-value was not statistically significant for both subgroup analyses.

Justification: Although veliparib showed benefits for PFS, no OS results are available at present and it has adverse effects. This trial randomized patients before adjuvant therapy and analyzed patients, including disease progression, after adjuvant therapy. It is not clear what the benefit of concurrent veliparib with adjuvant chemotherapy was. This EG2 did not demonstrate a PFS benefit compared with the CG. Additionally, since there was no maintenance-alone arm, it is unclear what benefit was conferred by EG1 as compared with veliparib given as a maintenance treatment alone. Only one trial is available for veliparib; therefore, the doses listed in the recommendation are derived from this RCT. Less than 25% of Ovarian Cancer Guideline Development Group and External Review members wanted to make "Recommendation" rather than "Weak Recommendation". However, the Working Group members stay with a weak recommendation at present.

Referenzen:

12. Coleman, R.L.; Fleming, G.F.; Brady, M.F.; Swisher, E.M.; Steffensen, K.D.; Friedlander, M.; Okamoto, A.; Moore, K.N.; Ben-Baruch, N.E.; Werner, T.L.; et al. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2019, 381, 2403–2415.

- 8.2. Agents Not Recommended

8.2.1. Recommendation 6 (Strength: Recommendation)

Pazopanib should NOT be recommended for use as maintenance therapy in the target population.

8.2.2. Recommendation 7 (Strength: Recommendation)

Maintenance therapy with interferon-alpha, erlotinib, abagovomab, oregovomab, or sorafenib, should NOT be recommended in the target population.

8.2.3. Recommendation 8 (Strength: Recommendation)

Concurrent use of nintedanib with adjuvant therapy and continued use as maintenance therapy should NOT be recommended in patients with newly diagnosed stage III with residual >1 cm or stage IV EOC.

8.2.4. Recommendation 9 (Strength: Recommendation)

Concurrent use of lonafarnib, enzastaurin, or trebananib with adjuvant therapy and continued use as maintenance therapy should NOT be recommended in the target population.

Referenzen:

6. Alberts, D.S.; Hannigan, E.V.; Liu, P.-Y.; Jiang, C.; Wilczynski, S.; Copeland, L.; Markman, M. Randomized trial of adjuvant intraperitoneal alpha-interferon in stage III ovarian cancer patients who have no evidence of disease after primary surgery and chemotherapy: An intergroup study. *Gynecol. Oncol.* 2006, 100, 133–138.
7. Berek, J.S.; Taylor, P.; McGuire, W.; Smith, L.M.; Schultes, B.; Nicodemus, C.F. Oregovomab Maintenance Monoimmunotherapy Does Not Improve Outcomes in Advanced Ovarian Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009, 27, 418–425. [CrossRef]
8. Berek, J.S.; Taylor, P.T.; Gordon, A.; Cunningham, M.J.; Finkler, N.; Orr, J.; Rivkin, S.; Schultes, B.C.; Whiteside, T.L.; Nicodemus, C.F.; et al. Randomized, Placebo-Controlled Study of Oregovomab for Consolidation of Clinical Remission in Patients with Advanced Ovarian Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2004, 22, 3507–3516. [CrossRef]
9. Berek, J.S.; Taylor, P.T.; Nicodemus, C.F. CA125 Velocity at Relapse is a Highly Significant Predictor of Survival Post Relapse: Results of a 5-year Follow-up Survey to a Randomized Placebo-controlled Study of Maintenance Oregovomab Immunotherapy in Advanced Ovarian Cancer. *J. Immunother.* 2008, 31, 207–214.
14. Du Bois, A.; Floquet, A.; Kim, J.W.; Rau, J.; Del Campo, J.M.; Friedlander, M.; Pignata, S.; Fujiwara, K.; Vergote, I.; Colombo, N.; et al. Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 2014, 32, 3374–3381.
17. Friedlander, M.; Rau, J.; Lee, C.; Meier, W.; Lesoin, A.; Kim, J.-W.; Poveda, A.; Buck, M.; Scambia, G.; Shimada, M.; et al. Quality of life in patients with advanced epithelial ovarian cancer (EOC) randomized to maintenance pazopanib or placebo after first-line chemotherapy in the AGO-OVAR 16 trial. Measuring what matters—patient-centered end points in trials of maintenance therapy. *Ann. Oncol.* 2018, 29, 737–743.
19. Hainsworth, J.D.; Thompson, D.S.; Bismayer, J.A.; Gian, V.G.; Merritt, W.M.; Whorf, R.C.; Finney, L.H.; Dudley, B.S. Paclitaxel/carboplatin with or without sorafenib in the first-line treatment of patients with stage III/IV epithelial ovarian cancer: A randomized phase II study of the Sarah Cannon Research Institute. *Cancer Med.* 2014, 4, 673–681.
20. Hall, G.D.; Brown, J.M.; Coleman, R.E.; Stead, M.; Metcalf, K.S.; Peel, K.R.; Poole, C.; Crawford, M.; Hancock, B.; Selby, P.J.; et al. Maintenance treatment with interferon for advanced ovarian cancer: Results of the Northern and Yorkshire gynaecology group randomised phase III study. *Br. J. Cancer* 2004, 91, 621–626.
21. Harter, P.; Johnson, T.; Berton-Rigaud, D.; Park, S.Y.; Friedlander, M.; Del Campo, J.M.; Shimada, M.; Forget, F.; Mirza, M.R.; Colombo, N.; et al. BRCA1/2 mutations associated with progression-free survival in ovarian cancer patients in the AGO-OVAR 16 study. *Gynecol. Oncol.* 2016, 140, 443–449.
22. Herzog, T.J.; Scambia, G.; Kim, B.-G.; Lhommé, C.; Markowska, J.; Ray-Coquard, I.; Sehouli, J.; Colombo, N.; Shan, M.; Petrenciuc, O.; et al. A randomized phase II trial of maintenance therapy with Sorafenib in front-line ovarian carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 2013, 130, 25–30.

23. Kim, J.-W.; Mahner, S.; Wu, L.-Y.; Shoji, T.; Kim, B.-G.; Zhu, J.-Q.; Takano, T.; Park, S.-Y.; Kong, B.-H.; Wu, Q.; et al. Pazopanib Maintenance Therapy in East Asian Women With Advanced Epithelial Ovarian Cancer: Results from AGO-OVAR16 and an East Asian Study. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2018, 28, 2–10.
26. Meier, W.; Du Bois, A.; Rau, J.; Gropp-Meier, M.; Baumann, K.; Huober, J.; Wollschlaeger, K.; Kreienberg, R.; Canzler, U.; Schmalfeldt, B.; et al. Randomized phase II trial of carboplatin and paclitaxel with or without lonafarnib in first-line treatment of epithelial ovarian cancer stage IIB–IV. *Gynecol. Oncol.* 2012, 126, 236–240.
35. Ray-Coquard, I.; Cibula, D.; Mirza, M.R.; Reuss, A.; Ricci, C.; Colombo, N.; Koch, H.; Goffin, F.; González-Martin, A.; Ottevanger, P.B.; et al. Final results from GCI/ENGOT/AGO-OVAR 12, a randomised placebo-controlled phase III trial of nintedanib combined with chemotherapy for newly diagnosed advanced ovarian cancer. *Int. J. Cancer* 2020, 146, 439–448.
37. Sabbatini, P.J.; Harter, P.; Scambia, G.; Sehouli, J.; Meier, W.; Wimberger, P.; Baumann, K.H.; Kurzeder, C.; Schmalfeldt, B.; Cibula, D.; et al. Abagovomab as Maintenance Therapy in Patients with Epithelial Ovarian Cancer: A Phase III Trial of the AGO OVAR, COGI, GINECO, and GEICO—The MIMOSA Study. *J. Clin. Oncol.* 2013, 31, 1554–1561.
41. Vergote, I.; Du Bois, A.; Floquet, A.; Rau, J.; Kim, J.-W.; Del Campo, J.; Friedlander, M.; Pignata, S.; Fujiwara, K.; Colombo, N.; et al. Overall survival results of AGO-OVAR16: A phase 3 study of maintenance pazopanib versus placebo in women who have not progressed after first-line chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2019, 155, 186–191. [CrossRef] [PubMed]
42. Vergote, I.; Scambia, G.; O'Malley, D.M.; Van Calster, B.; Park, S.Y.; Del Campo, J.M.; Meier, W.; Bamias, A.; Colombo, N.; Wenham, R.M.; et al. Trebananib or placebo plus carboplatin and paclitaxel as first-line treatment for advanced ovarian cancer (TRINOVA-3/ENGOT-ov2/GOG-3001): A randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019, 20, 862–876. [CrossRef]
43. Vergote, I.; Chekerov, R.; Amant, F.; Harter, P.; Casado, A.; Emerich, J.; Bauknecht, T.; Mansouri, K.; Myrand, S.P.; Nguyen, T.S.; et al. Randomized, Phase II, Placebo-Controlled, Double-Blind Study with and without Enzastaurin in Combination with Paclitaxel and Carboplatin as First-Line Treatment Followed by Maintenance Treatment in Advanced Ovarian Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2013, 31, 3127–3132. [CrossRef] [PubMed]
44. Vergote, I.B.; Jimeno, A.; Joly, F.; Katsaros, D.; Coens, C.; Despierre, E.; Marth, C.; Hall, M.; Steer, C.B.; Colombo, N.; et al. Randomized Phase III Study of Erlotinib versus Observation in Patients with No Evidence of Disease Progression after First-Line Platin-Based Chemotherapy for Ovarian Carcinoma: A European Organisation for Research and Treatment of Cancer- Gynaecological Cancer Group, and Gynecologic Cancer Intergroup Study. *J. Clin. Oncol.* 2014, 32, 320–326.

Tew et al, 2020 [15].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

PARP Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline

Hinweis:

*Für diese Leitlinie wurde auf die Darstellung der Hintergrundinformation zu den einzelnen Empfehlungen verzichtet, da eine Fülle von systematischen Reviews und Meta-Analysen zu den PARPis in den vorliegenden Anwendungsgebieten besteht. Der dargestellte Cochrane Review aus 2022 (Tattersall et al [14], s. Abschnitt **Cochrane Reviews**) beinhaltet die aktuellste und gleichzeitig eine methodisch hochwertige Synthese dieser Evidenz.*

Zielsetzung/Fragestellung

- to provide clinicians, other health care practitioners, patients, and caregivers with recommendations regarding the role of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors (PARPis) in the management of EOC [advanced-stage epithelial ovarian, tubal, or primary peritoneal cancer] based on the best available evidence
 - Should PARPi therapy for EOC be repeated over the course of treatment?
 - In which patients with newly diagnosed EOC are PARPis recommended?
 - What are the histologic types of EOC for which PARPis are recommended?
 - What are the biomarker subsets for which PARPis are recommended?
 - Is PARPi monotherapy recommended for recurrent EOC? If so:
 - In which settings (eg, second-line maintenance or treatment of recurrent disease)?
 - At what dose and duration?
 - Are there settings where PARPis in combination with chemotherapy or other targeted therapy are recommended?
 - How should clinicians manage the specific toxicities of the various PARPis?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; trifft zu
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; trifft zu
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; trifft zu
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; trifft zu
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; trifft zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert; trifft zu

Recherche/Suchzeitraum:

- from January 1, 2009, to May 3, 2019
- updated on April 20, 2020 for all studies (no limits) published since 2019/12/31

LoE

- COCHRANE RoB

GoR

- GRADE

Table 1. Definitions for Quality of Evidence Grades⁷

Grade	Definition
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very Low	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Strong Against Weak Against Weak For Strong For



Strength of Recommendation	Definition
Strong	A strong recommendation implies that most or all individuals will be best served by the recommended course of action.
Weak	A weak recommendation implies that not all individuals will be best served by the recommended course of action. There is a need to consider more carefully than usual the individual patient's circumstances, preferences, and values.

Empfehlungen (PARP in der Erstlinien-Erhaltungstherapie)

Anmerkung: Empfehlungen zur *Erstlinientherapie* werden ebenfalls dargestellt.

NOTE: These recommendations **pertain only to patients with EOC who have not previously received a PARPi**. The recommendations are based on clinical trial results and FDA approvals and do not necessarily capture regulatory approval in other jurisdictions.

CLINICAL QUESTION 1

Repeating PARPi—Should PARPi therapy for EOC be repeated over the course of treatment?

Recommendation 1.0—Repeating PARPi therapy in the treatment of EOC is not recommended at this time. Consideration should be made as to the best time in the life cycle of an individual patient's EOC in which to use PARPi; clinical trial participation is encouraged

(Type: informal consensus, benefits outweigh harms; Evidence quality: insufficient; Strength of recommendation: strong).

CLINICAL QUESTION 2

Newly Diagnosed Ovarian Cancer—For which patients with newly diagnosed EOC are PARPi recommended?

- What are the histologic types of EOC for which PARPis are recommended?
- What are the biomarker subsets for which PARPis are recommended?

Recommendation 2.0—PARPis are not recommended for use in initial treatment of early-stage (ie, stage I-II) EOC, because there is insufficient evidence to support use in this population.

(Type: informal consensus; benefits outweigh harms; Evidence quality: insufficient; Strength of recommendation: strong)

Recommendation 2.1—Women with newly diagnosed stage III-IV EOC whose disease is in CR/PR to first-line, platinum-based chemotherapy should be offered PARPi maintenance therapy with olaparib (for those with germline or somatic pathogenic or likely pathogenic variants in BRCA1 and BRCA2 genes) or niraparib (all women) for treatment of high-grade serous or endometrioid ovarian cancer.

PARPi maintenance therapy should consist of olaparib (300 mg orally every 12 hours for 2 years) or niraparib (200–300 mg orally daily for 3 years). Longer duration could be considered in selected individuals.

(Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

Recommendation 2.2—The addition of olaparib to bevacizumab maintenance may be offered to patients who have stage III-IV, high-grade serous or endometrioid ovarian cancer and germline or somatic pathogenic or likely pathogenic variants in BRCA1 or BRCA2 genes and/or genomic instability, as determined by Myriad myChoice CDx, and who have a CR/PR to chemotherapy plus bevacizumab combination

(Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: strong; Strength of recommendation: strong).

Recommendation 2.3—Inclusion of the PARPi veliparib with combination chemotherapy followed by veliparib maintenance therapy cannot be recommended at this time. There are no data that this approach is superior, equal, or less toxic than a switch maintenance

(Type: evidence based; benefits/harms ratio unknown; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong).

Note: As of this writing, veliparib is not commercially available.

Übergeordnete Fragestellungen unabhängig von der Therapielinie

CLINICAL QUESTION 4

PARPi in Combination—Are there settings where a PARPi in combination with chemotherapy or other targeted therapy are recommended?

Recommendation 4.0—PARPis are not recommended for use in combination with chemotherapy, other targeted agents, or immune-oncology agents outside the context of a clinical trial. Clinical trial participation is encouraged

(Type: informal consensus, benefits outweigh harms; Evidence quality: insufficient; Strength of recommendation: moderate).

CLINICAL QUESTION 5

Adverse Events—How should clinicians manage the specific toxicities of the various PARPis?

Recommendation 5.0 Anemia

a. Patients requiring a blood transfusion for symptom relief and/or hemoglobin level < 8 g/dL should be monitored. PARPi dose should be reduced with evidence of repeated anemia to avoid multiple transfusions.

b. Patients with progressive anemia may be offered growth factor per ASCO guidelines and physician and patient comfort.

(Type: informal consensus, benefits outweigh harms; Evidence quality: insufficient; Strength of recommendation: moderate).

Recommendation 5.1 Neutropenia

a. Growth factor is not indicated for use in patients receiving daily PARPi.

b. Neutropenia (grade 4 lasting \geq 5–7 days or associated with fever) should result in dose hold until recovery of infection and granulocyte count, then dose may be reduced. Growth factor support may be used in this setting to support patient safety during the drug hold.

(Type: informal consensus, benefits outweigh harms; Evidence quality: insufficient; Strength of recommendation: moderate).

Recommendation 5.2 Platelets

a. Thrombocytopenia is most common with niraparib. Niraparib dosing guidelines should be used to lower starting dose (200 mg) based on weight and platelet count.

b. Discontinue PARPi for persistent thrombocytopenia or significant bleeding despite dose reduction.

(Type: informal consensus, benefits outweigh harms; Evidence quality: insufficient; Strength of recommendation: moderate).

Recommendation 5.3 Persistent cytopenia

a. Evaluation for treatment-related MDS/AML should be initiated in patients with persistent cytopenia that occurs despite drug hold.

(Type: informal consensus, benefits outweigh harms; Evidence quality: insufficient; Strength of recommendation: moderate).

Recommendation 5.4 Nausea

a. Many patients will have tachyphylaxis of nausea symptoms over the first cycle of therapy.

b. Persistent nausea requiring daily antiemetic intervention, causing a reduction in performance status, and/or resulting in > 5% weight loss should result in dose reduction.

(Type: informal consensus, benefits outweigh harms; Evidence quality: insufficient; Strength of recommendation: moderate).

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 09 of 12, September 2022) am 22.09.2022

#	Suchfrage
1	[mh "Ovarian Neoplasms"] OR [mh "Fallopian Tube Neoplasms"] OR [mh "Peritoneal Neoplasms"]
2	(ovar* OR (fallopian NEXT tube) OR tubal OR (primary AND peritone*) OR (serous NEXT surface NEXT papillary)):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	#4 with Cochrane Library publication date from Sep 2017 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 21.09.2022

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	ovarian neoplasms/therapy[mh] OR fallopian tube neoplasms/therapy[mh] OR peritoneal neoplasms/therapy[mh]
2	ovar*[tiab] OR fallopian tube[tiab] OR tubal[tiab] OR (primary[tiab] AND peritone*[tiab]) OR serous surface papillary[tiab]
3	(((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab]
4	((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
5	#1 OR (#2 AND #3 AND #4)
6	(#5) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR

#	Suchfrage
	validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))))
7	((#6) AND ("2017/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 21.09.2022

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	ovarian neoplasms[mh] OR fallopian tube neoplasms[mh] OR peritoneal neoplasms[mh]
2	ovar*[tiab] OR fallopian tube[tiab] OR tubal[tiab] OR (primary[tiab] AND peritone*[tiab]) OR serous surface papillary[tiab]
3	(((((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab]
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])

#	Suchfrage
6	(((#5) AND ("2017/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 22.09.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- *Alberta Health Service (AHS)*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*
- *National Cancer Institute (NCI)*
-
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Cheng H, Yang J, Liu H, Xiang Y.** Poly (adenosine diphosphate [ADP]-ribose) polymerase (PARP) inhibitors as maintenance therapy in women with newly diagnosed ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet 2021;304(2):285-296.
2. **Gong H, Nie D, Huang Y, Li Z.** Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor regimens for ovarian cancer in phase III randomized controlled trials: a network meta-analysis. Int J Gynecol Cancer 2020;30(10):1576-1582.
3. **Gulia S, Kannan S, Ghosh J, Rath S, Maheshwari A, Gupta S.** Maintenance therapy with a poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor in patients with newly diagnosed advanced epithelial ovarian cancer: individual patient data and trial-level meta-analysis. ESMO Open 2022;7(5):100558.
4. **Hirte H, Yao X, Ferguson SE, May T, Elit L.** Consolidation or maintenance systemic therapy for newly diagnosed stage II, III, or IV epithelial ovary, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma: a systematic review. Crit Rev Oncol Hematol 2021;162:103336.
5. **Hirte H, Yao X, Ferguson SE, May T, Elit L.** An Ontario health (Cancer Care Ontario) clinical practice guideline: consolidation or maintenance systemic therapy for newly diagnosed stage II, III, or IV epithelial ovary, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma. Curr Oncol 2021;28(2):1114-1124.
6. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren; Leitlinienreport zur S3-Leitlinie, Version 5.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-035OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2021. [Zugriff: 22.09.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Ovarialkarzinom/Version_5/LL_Ovarialkarzinom_Leitlinienreport_5.0.pdf.
7. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren; S3-Leitlinie, Langversion 5.1 [online]. AWMF-Registernummer 032-035OL. 05.2022. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2021. [Zugriff: 22.09.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/LL_Ovarialkarzinom_Langversion_5.1.pdf.
8. **Lin Q, Liu W, Xu S, Shang H, Li J, Guo Y, et al.** PARP inhibitors as maintenance therapy in newly diagnosed advanced ovarian cancer: a meta-analysis. Bjog 2021;128(3):485-493.
9. **Luo J, Ou S, Wei H, Qin X, Jiang Q.** Comparative efficacy and safety of Poly (ADP-Ribose) Polymerase inhibitors in patients with ovarian cancer: a systematic review and network meta-analysis. Front Oncol 2022;12:815265.
10. **Pagkali A, Mamais I, Michalinos A, Agouridis AP.** Safety profile of Niraparib as maintenance therapy for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. Curr Oncol 2022;29(1):321-336.

11. **Ruscito I, Bellati F, Ray-Coquard I, Mirza MR, du Bois A, Gasparri ML, et al.** Incorporating Parp-inhibitors in primary and recurrent ovarian cancer: a meta-analysis of 12 phase II/III randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2020;87:102040.
12. **Skelin M, Šarčević D, Lešin Gaćina D, Mucalo I, Dilber I, Javor E.** The effect of PARP inhibitors in homologous recombination proficient ovarian cancer: meta-analysis. *J Chemother* 2022:1-8 [Online ahead of print].
13. **Staropoli N, Ciliberto D, Del Giudice T, Iuliano E, Cucè M, Grillone F, et al.** The Era of PARP inhibitors in ovarian cancer: "Class Action" or not? A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;131:83-89.
14. **Tattersall A, Ryan N, Wiggans A, Rogozińska E, Morrison J.** Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2022(2):CD007929. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007929.pub4>.
15. **Tew WP, Lacchetti C, Ellis A, Maxian K, Banerjee S, Bookman M, et al.** PARP inhibitors in the management of ovarian cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2020;38(30):3468-3493.
16. **Ying Z, Qi D, Chaoran W, Min H, Miao W, Qin L.** PARP Inhibitors rising as an epoch-making strategy in first-line maintenance therapy of ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Invest* 2022:1-12.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-011

Verfasser	
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)	
Datum der Erstellung	3. März 2023

Indikation
Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) <i>BRCA1/2</i> -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
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<u>Zusammenfassung</u>
Standard in der Erstlinientherapie von Patientinnen mit fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) <i>BRCA1/2</i> -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 haben, ist eine zusätzliche Erhaltungstherapie unter Einsatz von <ul style="list-style-type: none">- PARP Inhibitor (Niraparib oder Olaparib)- PARP Inhibitor + Bevacizumab (Olaparib)- Bevacizumab bei Kontraindikationen gegen PARP Inhibitoren
<u>Stand des Wissens</u>
Pro Jahr erkrankten in Deutschland etwa 7.000 - 7.500 Frauen an einem Ovarialkarzinom, die Erkrankungsrate wird für das Jahr 2022 auf 6.800 geschätzt [1]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 69 Jahren. Neben allgemeinen Risiken wie Alter, Übergewicht und hormonellen Faktoren ist die

genetische Prädisposition relevant. Frauen mit einer hereditären *BRCA*-Keimbahnmutation haben – je nachdem, ob eine *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation vorliegt – bis zum 70. Lebensjahr ein Erkrankungsrisiko von 17 - 59% für ein Ovarialkarzinom. Außerdem erkranken sie rund 20 Jahre früher an Krebs als Frauen ohne entsprechende genetische Belastung. Häufigste histologische Entität sind die serösen Karzinome, sie machen etwa 80% der Fälle aus.

Die Erkrankungs- und Sterberaten sind in den letzten 15 Jahren zwar langsam gesunken, die krebsspezifische 10-Jahres-Überlebensrate lag aber im Jahr 2018 nur bei 33% [1]. In den Stadien I und II ist die Therapie kurativ, auch in den Stadien III und IV ist eine Kuration und Langzeitkontrolle erreichbar. Die große Mehrzahl der Patientinnen wird erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Nichtsdestotrotz ist die Rezidiv- und Progressionsgefahr in den fortgeschrittenen Stadien sehr hoch und meist mit erheblichen, zum Teil lebensbedrohlichen Symptomen assoziiert, so dass für diese Patientinnen ein hoher Bedarf an Erhaltungstherapien zur Symptom- und Progressionskontrolle besteht.

Aufgrund fehlender Vorsorge-, Screening und Früherkennungsmethoden lässt sich die Überlebenszeit der Patientinnen aktuell nur über operative und medikamentöse Therapiekonzepte signifikant verbessern.

Nach abgeschlossener operativer Behandlung mit dem Ziel der maximal tumorreduktiven Chirurgie erfolgt die Gabe der systemischen Erstlinientherapie. Bei Patientinnen mit Einsatz von Bevacizumab in der Induktionstherapie besteht die Erhaltungstherapie aus Bevacizumab.

Die aktuelle S3 Leitlinie hat diese Empfehlungen gegeben [2]:

- Die Erstlinienchemotherapie für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (II–IV) soll aus Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m² über 3 h i.v. für insgesamt 6 Zyklen alle 3 Wochen bestehen.
- Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (III–IV) sollte eine zusätzliche Erhaltungstherapie erfolgen.
- Als Erhaltungstherapie können folgende Substanzklassen oder Kombinationen eingesetzt werden [2]:
 - Bevacizumab
 - PARP-Inhibitor
 - PARP-Inhibitor + Bevacizumab.

Auf der Basis der aktuellen Auswertung von PAOLA-1 ändert sich die Bewertung von PARP-Inhibitor + Bevacizumab. Olaparib / Bevacizumab führte gegenüber Bevacizumab bei HRD+ Patientinnen zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit [3]. Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit war besonders bemerkenswert angesichts einer hohen Crossover-Rate mit Einsatz von PARP-Inhibitoren (PARPi) im Kontrollarm bei Rezidiv/Progress. Die Rate schwerer Nebenwirkungen entsprach dem Substanzklassenspektrum von PARPi und von Bevacizumab. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 19,6% im Olaparib / Bevacizumab- versus 6,1% im Bevacizumab-Arm [4].

Die Rate des Einsatzes von Bevacizumab in der Erstdiagnose liegt etwa bei 80% in Deutschland [5].

Andere alternative Erhaltungstherapien existieren zu diesem Zeitpunkt nicht.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Ja, diese sind vor allem abhängig von Kontraindikationen gegenüber den empfohlenen Therapieoptionen und vom Therapieziel.

Referenzliste:

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. AWMF S3 Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, 2022. https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-035OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-maligner-Ovarialtumoren_2022-06.pdf
3. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/final-overall-survival-os-results-from-the-phase-iii-paola-1-engot-ov25-trial-evaluating-maintenance-olaparib-ola-plus-bevacizumab-bev-in-pat>
4. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/898/>
5. Harter P et al., 2018. <https://www.eierstock-krebs.de/literatur-zum-qualitaetssicherungsprogramm-der-kommission-ovar-der-arbeitsgemeinschaft-gynaekologische-onkologie-ago-e-v/>