



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

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Olaparib

Vom 27. November 2015

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	2
1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten.....	8
4. Verfahrensablauf	8
5. Beschluss	10
6. Anhang	16
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	16
B. Bewertungsverfahren.....	20
1. Bewertungsgrundlagen	20
2. Bewertungsentscheidung.....	20
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	22
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	23
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	26
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	27
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	27
4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	27
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	29
5.1 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH.....	29
5.2 Stellungnahme der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH.....	82
5.3 Stellungnahme des Berufsverbands Niedergelassener Gynäkologischer Onkologen in Deutschland e.V.	88
5.4 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.	95
5.5 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	109
D. Anlagen.....	115
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	115

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.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V). Die Bewertung des G-BA 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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Olaparib ist der 1. Juni 2015. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 1. Juni 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Olaparib zur Behandlung des BRCA-mutierten Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. September 2015 zusammen mit der Bewertung des IQWiG 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 seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G15-05) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in 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

Ausmaß des Zusatznutzens

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie D081C00019 (Studie 19) herangezogen.

Studie 19 ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte Phase-II-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Olaparib bei Patientinnen mit Platin-sensitivem Rezidiv eines serösem Ovarialkarzinoms untersucht wurde.

265 Patientinnen mit histologisch gesicherter Diagnose, welche auf eine erneute Platin-basierte Chemotherapie ein vollständiges oder partielles Ansprechen gezeigt hatten, wurden im Verhältnis 1:1 dem Interventions- (N = 136) bzw. dem Vergleichsarm (N = 129) zugeordnet. Die Studienteilnehmerinnen erhielten innerhalb von acht Wochen nach erfolgreicher Beendigung ihrer Platin-haltigen Vorbehandlung zweimal täglich 400 mg Olaparib oder ein Placebo als Erhaltungstherapie.

Die Therapie mit Olaparib oder Placebo erfolgte bis zum radiologisch bestätigten Progress, vorausgesetzt, dass die Studienteilnehmerin nach prüfärztlicher Meinung von der Therapie profitierte und kein weiteres Abbruchkriterium erfüllt war. Ein Wechsel vom Vergleichs- in den Interventionsarm nach bestätigtem Progress war nicht gestattet. Einigen Patientinnen wurde allerdings nach Progress unter Placebo im Rahmen einer anderen klinischen Studie eine Behandlung mit einem weiteren PARP-Inhibitor angeboten.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22. April 2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Als sekundäre Endpunkte wurden unter anderem das Gesamtüberleben, die Ansprechraten und Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Die primäre Datenanalyse erfolgte, nachdem 153 PFS-Ereignissen in der Studienpopulation berichtet wurden. Für das Gesamtüberleben wurde eine Interimsanalyse nach 154 Todesfällen durchgeführt, eine finale Analyse ist nach ca. 222 Todesfällen geplant. Die Erhebung des progressionsfreien Überlebens und der Lebensqualität wurde zum Zeitpunkt der primären Analyse eingestellt.

Die Bestimmung des BRCA-Mutationsstatus war zu Studienbeginn nicht vorgeschrieben. Eine Subgruppenanalyse zum primären Endpunkt PFS zeigte allerdings vielversprechende Ergebnisse in der Gruppe derjenigen Patientinnen, bei denen eine Keimbahnmutation im BRCA1- oder BRCA2-Gen dokumentiert worden war.

Um diesen Effekt weiter zu untersuchen, fanden retrospektive BRCA-Analysen bei allen Studienteilnehmerinnen statt, die einer genetischen Testung zugestimmt und hierfür Blut zur Verfügung gestellt hatten, und/oder bei denen eine Archiv-Biopsie zur Verfügung stand.

Durch Kombination von Testergebnissen zum Keimbahn-Mutationsstatus und zum Tumormutationsstatus lagen für 254 von 265 Patientinnen (95 % der Studienpopulation) Informationen zum BRCA-Status vor. 136 Patientinnen wurden als „BRCA-mutiert“ (74 im Interventionsarm, 62 im Vergleichsarm) und 118 Patientinnen als „BRCA-Wildtyp/VUS²“ klassifiziert. Patientinnen mit positivem BRCA-Mutationsstatus konnten also entweder eine Keimbahnmutation oder eine rein somatische Mutation im BRCA1- oder BRCA2-Gen aufzeigen.

Die Teilpopulation der Patientinnen mit BRCA1/2-Mutation liegt der Zulassung und der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde.

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Olaparib gegenüber Placebo wie folgt bewertet:

Für Olaparib (Lynparza™) als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen), liegt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

Begründung:

Mortalität

Gesamtüberleben

Der sekundäre Endpunkt Gesamtüberleben war definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Tod.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens liegt in der bewertungsrelevanten Teilpopulation mit BRCA-Mutation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Olaparib und Placebo vor. 37 Patientinnen (50,0 %) im Interventionsarm und 34 Patientinnen (54,8 %) im Kontrollarm waren zum vorliegenden Datenschnitt verstorben (HR: 0,73; 95 %-KI: [0,45; 1,17]; p = 0,192).

An einigen Studienzentren wurde Patientinnen nach Progress unter Placebo eine Behandlung mit einem weiteren PARP-Inhibitor angeboten. In der bewertungsrelevanten Teilpopulation erhielten somit 14 der insgesamt 62 Patientinnen im Placeboarm einen PARP-Inhibitor als Folgetherapie.

Um einen möglichen Einfluss dieser Folgetherapie auf die Ergebnisse zum Gesamtüberleben zu untersuchen, hat der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich Analysen zum Gesamtüberleben vorgelegt, in denen die Ergebnisse von Studienteilnehmerinnen aus den 11 Zentren (n = 39 Patientinnen), an denen eine PARP-Inhibitor-Folgetherapie möglich war, ausgeschlossen wurden.

In diese Auswertung gingen Daten von insgesamt 97 Patientinnen ein (57 im Interventionsarm und 40 im Vergleichsarm): (HR: 0,52; 95 %-KI: [0,28; 0,97]; p = 0,039).

² Variant of unknown significance.

Der Datenausschluss führt zur Verschiebung des Patientenverhältnisses Olaparib/Placebo von ursprünglich 51,3% versus 48,7% in der gesamten Studienpopulation zu 58,8% versus 41,2% in der selektierten Teilstichprobe, obwohl ganze Zentren und nicht einzelne Patientinnen aus dem Placeboarm ausgeschlossen wurden. Bei der Betrachtung der Subgruppe verringert sich die analysierte Patientenanzahl von 265 auf 97.

Die Analysen zum Gesamtüberleben, unter Ausschluss der Ergebnisse aus Zentren, an denen eine PARP-Inhibitor-Folgetherapie möglich war, sind mit einer hohen Aussageunsicherheit behaftet. Diese Analysen werden daher vom G-BA nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Der primäre Endpunkt PFS war definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder dem Tod. Eine Progression der Erkrankung wurde gemäß den RECIST³-Kriterien definiert. Radiologische Untersuchungen mittels CT und MRT fanden am Ende jedes 3. Behandlungszyklus (alle 12 Wochen) bis zum Ende des 15. Zyklus statt. Danach wurden die Messabstände auf 6 Zyklen verlängert (alle 24 Wochen).

Es war allerdings auch eine frühere, ungeplante Erfassung der Progression möglich, wenn der behandelnde Arzt eine solche für nötig hielt.

Die Erhebung des PFS wurde zum Zeitpunkt der primären Datenanalyse eingestellt.

Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 11,2 Monate im Interventionsarm und 4,3 Monate im Placeboarm (HR: 0,18; 95 %-KI: [0,10; 0,31]; $p < 0,001$).

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Weiterhin erfolgte die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" beim PFS nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

FACT/NCCN Ovarian Symptom Index (FOSI)

Der FOSI ist ein aus dem FACT-O abgeleitetes Instrument zur Erfassung der von den Patientinnen wahrgenommenen krankheits- und/oder therapiebezogenen Symptomatik.

Die Validität des FOSI zur Erhebung von Morbiditätsparametern ist nicht gegeben.

Weiterhin werden FOSI und FACT-O auf gleiche Weise erhoben und sind in Teilen identisch. Daraus entsteht das Problem der artifiziellen Duplizierung von Outcome-Parametern, die mehrfache Auswertung gleicher Daten erfordert eine entsprechende Korrektur der Grenze akzeptabler Irrtumswahrscheinlichkeit.

Der FOSI wird deshalb vom G-BA nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Zeit bis zum ersten klinisch bestätigten Progress (TFST)

Der Endpunkt TFST ist definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten Krebstherapie, die auf den Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation folgt, oder dem Tod.

Die TFST erfasst den Zeitpunkt, ab dem der behandelnde Arzt und die Patientin den Progress und die Krankheitssituation als derart klinisch relevant einstufen, dass eine Folgetherapie eingeleitet werden muss. Kriterien zur Operationalisierung des Zeitpunktes, an dem eine Folgetherapie eingeleitet wurde, sind vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorab definiert und auch nicht empirisch erfasst worden. Zusätzlich lagen Mängel bei der Datenerhebung zu den Folgetherapien vor.

Die TFST wird deshalb vom G-BA nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

³ Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther S. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J Natl Cancer Inst 2000; 92 (3): 205-16.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian (FACT-O)

Der FACT-O ist ein Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Ovarialkarzinom. Für die Nutzenbewertung wurde die Zeit bis zur Verschlechterung im Gesamtscore des FACT-O um mindestens 9 Punkte und die Anzahl der Patientinnen mit Verbesserung im Gesamtscore des FACT-O um mindestens 9 Punkte herangezogen. Die Validität der MID⁴ von 9 Punkten im Gesamtscore des FACT-O bleibt dabei allerdings offen.

Die Erhebung der Lebensqualität über den FACT-O wurde zum Zeitpunkt der primären Datenanalyse eingestellt. In der bewertungsrelevanten BRCAm-Teilpopulation lagen zu Baseline für nur 116 Patientinnen (63 unter Olaparib, 53 unter Placebo) auswertbare Daten vor.

In der Responderanalyse des FACT-O trat bei 39 Patientinnen im Olaparib-Arm und 31 Patientinnen im Vergleichsarm eine Verschlechterung um mindestens 9 Punkte auf. Der Unterschied in der Zeit bis zur Verschlechterung (3,2 Monate versus 4,4 Monate) ist nicht statistisch signifikant (HR: 1,04; 95 %-KI: [0,65; 1,69]; p = 0,869).

Eine Verbesserung im FACT-O wurde bei 17 Patientinnen im Interventionsarm und 11 Patientinnen im Vergleichsarm festgestellt. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR: 1,30; 95 %-KI: [0,67; 2,53]; p = 0,439).

Trial Outcome Index (TOI)

Der TOI ist ein aus dem FACT-O abgeleitetes Instrument zur Beurteilung des Therapieerfolgs.

TOI und FACT-O werden auf gleiche Weise erhoben und sind in Teilen identisch. Daraus entsteht das Problem der artifiziellen Duplizierung von Outcome-Parametern, die mehrfache Auswertung gleicher Daten erfordert eine entsprechende Korrektur der Grenze akzeptabler Irrtumswahrscheinlichkeit.

Der TOI wird deshalb vom G-BA nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Nebenwirkungen

Für den Großteil der Patientinnen in Studie 19 wurde ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert (97,3 % im Interventionsarm vs. 93,5 % im Vergleichsarm).

Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE⁵ Grad ≥ 3 traten unter Behandlung mit Olaparib bei 39,2 % der Patientinnen, im Vergleich zu 17,7 % der Patientinnen unter Behandlung mit Placebo, auf. Der Unterschied zwischen den Studienarmen ist zwar statistisch signifikant (RR: 2,21; 95 %-KI: [1,20; 4,05]; p = 0,010), vor dem Hintergrund unterschiedlicher Therapiedauern (mittlere Behandlungszeit unter Olaparib: 511,6 Tage, unter Placebo: 210,1 Tage) jedoch nur eingeschränkt interpretierbar.

Hinsichtlich der Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Olaparib und Placebo vor.

Fazit

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Olaparib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt. Entscheidungsrelevant ist in der vorliegenden Fallkonstellation insbesondere die limitierte Evidenzgrundlage, die keine valide und aussagekräftige Einschätzung der Ergebnisse zur Quantifizierung des Zusatznutzens ermöglicht. Damit ist eine quantitative vergleichende Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

⁴ Minimal important difference.

⁵ Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses:

Grundlage der Nutzenbewertung von Olaparib bilden die Ergebnisse einer auf Basis von retrospektiv durchgeführten genetischen Analysen definierten BRCAm-Teilpopulation der Phase-II-Studie D081C00019. Die limitierte Evidenzgrundlage ermöglichte keine Quantifizierung des Zusatznutzens von Olaparib.

Der pharmazeutische Unternehmer ist verpflichtet, der EMA weitere umfassende klinische Daten über die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels Lynparza™ aus einer laufenden Phase-III-Studie im Anwendungsgebiet (D0816C00002) bis Dezember 2018 zur Prüfung vorzulegen, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels gemäß § 35a SGB V relevant sein können. Vor diesem Hintergrund ist eine Befristung des Beschlusses gerechtfertigt. Hierfür wird eine Frist von drei Jahren (bis zum 1. Dezember 2018) als angemessen erachtet.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Olaparib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Olaparib einzureichen (5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO).

Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung bis zum 1. Dezember 2018 nicht ausreichend ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Olaparib aus anderen Gründen zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

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

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

Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde.

Die hier genannte Spanne berücksichtigt Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.

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: 7. Oktober 2015):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003726/WC500180151.pdf

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2015). Der Kostenangabe für die Behandlung mit Olaparib wird die entsprechend der Fachinformation für Lynparza™ (Stand: Dezember 2014) empfohlene Dosierung zugrunde gelegt.

Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a und § 130 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 bzw. nach Stückzahl bei einzeln abgeteilten Darreichungsformen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen: keine

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

Der BRCA-Mutationsstatus wird vom G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet als krankheitsdefinierend angesehen. Die Kosten für den Nachweis einer BRCA-Mutation wurden nicht berücksichtigt, da angenommen wird, dass Patientinnen mit rezidivierendem Ovarialkarzinom regelhaft auf ihren BRCA-Mutationsstatus getestet werden, unter anderem aufgrund dieser neuen Therapieoption.

3. Bürokratiekosten

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 pharmazeutische Unternehmer hat am 30. April 2015 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 1. Juni 2015 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Olaparib ist der 1. Juni 2015.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. September 2015 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. September 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 5. Oktober 2015 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 10. November 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 27. November 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juli 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
Unterausschuss Arzneimittel	25. August 2015	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	29. September 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Oktober 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	13. Oktober 2015 20. Oktober 2015 3. November 2015	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. November 2015	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	27. November 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 27. November 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V - Olaparib

Vom 27. November 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 27. November 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. Oktober 2015 (BAnz AT 02.12.2015 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Olaparib wie folgt ergänzt:**

Olaparib

Beschluss vom: 27. November 2015

In Kraft getreten am: 27. November 2015

BAnz AT15.12.2015 B2

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

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

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Olaparib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

Nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

	Interventionsgruppe Olaparib		Kontrollgruppe Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Monate (Median); Patienten mit Ereignis n (%)	N	Monate (Median); Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Mortalität					
Gesamtüberleben					
BRCAM- Teilpopulation	74	34,9 37 (50,0)	62	31,9 34 (54,8)	HR: 0,73 [0,45; 1,17] p = 0,192
BRCAM- Teilstichprobe ohne Zentren mit PARP-Inhibitor- Folgetherapie	57	34,9 28 (49,1)	40	26,6 22 (55,0)	HR: 0,52 [0,28; 0,97] p = 0,039
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (PFS)					
BRCAM- Teilpopulation	74	11,2 26 (35,1)	62	4,3 46 (74,2)	HR: 0,18 [0,10; 0,31] p < 0,001

	Interventionsgruppe Olaparib		Kontrollgruppe Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Monate; Anzahl der Ereig- nisse	N	Monate; Anzahl der Ereignisse	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Lebensqualität					
Zeit bis zur Verschlechterung ² im Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian (FACT-O)					
BRCAM- Teilpopulation ³	63	3,2 39	53	4,4 31	HR: 1,04 [0,65; 1,69] p = 0,869
	N	Anzahl der Ereig- nisse	N	Anzahl der Ereignisse	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Patientinnen mit Verbesserung ⁴ im Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian (FACT-O)					
BRCAM- Teilpo- pulation ³	63	17	53	11	RR: 1,30 [0,67; 2,53] p = 0,439

¹ Daten der Studie D081C00019 aus der Nutzenbewertung des G-BA.

² Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 9 Punkte im FACT-O zu einem Zeitpunkt ohne eine „Verbesserung“ oder „keine Veränderung“ innerhalb der darauffolgenden 21 Tage.

³ Zum FACT-O-Gesamtscore lagen in der bewertungsrelevanten BRCAM-Teilpopulation zu Baseline für nur 116 Patientinnen (63 unter Olaparib, 53 unter Placebo) auswertbare Daten vor.

⁴ Verbesserung im FACT-O um mindestens 9 Punkte zu zwei Zeitpunkten, die mindestens 21 Tage auseinanderliegen und zwischen denen keine „Verschlechterung“ auftrat.

	Interventionsgruppe Olaparib		Kontrollgruppe Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Nebenwirkungen⁵					
UE					
BRCAM-Teilpopulation	74	72 (97,3)	62	58 (93,5)	-
UE mit CTCAE Grad ≥ 3					
BRCAM-Teilpopulation	74	29 (39,2)	62	11 (17,7)	RR: 2,21 [1,20; 4,05] p = 0,010
SUE					
BRCAM-Teilpopulation	74	16 (21,6)	62	6 (9,7)	RR: 2,23 [0,93; 5,36] p = 0,072
Therapieabbrüche aufgrund von UE					
BRCAM-Teilpopulation	74	5 (6,8)	62	0	n.b.
UE, das zum Tod führte					
BRCAM-Teilpopulation	74	1 (1,4)	62	0	n.b.
Anämie ⁶					
BRCAM-Teilpopulation	74	4 (5,4)	62	1 (1,6)	RR: 3,35 [0,38; 29,21] p = 0,274
Fatigue ⁶					
BRCAM-Teilpopulation	74	6 (8,1)	62	1 (1,6)	RR: 5,03 [0,62; 40,64] p = 0,130

Verwendete Abkürzungen: BRCA = Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; BRCAM = BRCA-Mutation (BRCA-mutiert); CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N = Gesamtzahl der Patientinnen mit Daten zu dem entsprechenden Endpunkt; n.b. = nicht berechnet; RR = relatives Risiko; (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

⁵ Mittlere Behandlungszeit unter Olaparib: 511,6 Tage, unter Placebo: 210,1 Tage.

⁶ UE mit CTCAE Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit ≥ 5 %.

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

ca. 200 – 600 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: 7. Oktober 2015):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003726/WC500180151.pdf

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

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

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patientin pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patientin pro Jahr
Olaparib	2 x täglich 400 mg (8 Kapseln)	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Hartkapseln) ⁷	Jahresdurchschnittsverbrauch (Hartkapseln)
Olaparib	50	448 (4 x 112 Stück)	5.840

⁷ Jeweils größte Packung (448 Kapseln).

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ⁷	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Olaparib 50 mg	8.637,22 €	8.145,45 € [1,77 € ⁸ ; 490,00 € ⁹]

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patientin
Olaparib	106.181,76 €

II. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 27. November 2015 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Dezember 2018 befristet.**

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

Berlin, den 27. November 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

⁸ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁹ Rabatt nach § 130a SGB V.

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Olaparib**

Vom 27. November 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 27. November 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. Oktober 2015 (BAnz AT 02.12.2015 B2), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Olaparib wie folgt ergänzt:

Olaparib

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

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

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Olaparib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

Nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

	Interventionsgruppe Olaparib		Kontrollgruppe Placebo		Intervention vs. Kontrolle Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
	N	Monate (Median); Patienten mit Ereignis n (%)	N	Monate (Median); Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtüberleben					
BRCAM-Teilpopulation	74	34,9 37 (50,0)	62	31,9 34 (54,8)	HR: 0,73 [0,45; 1,17] p = 0,192
BRCAM-Teilstichprobe ohne Zentren mit PARP-Inhibitor-Folge-therapie	57	34,9 28 (49,1)	40	26,6 22 (55,0)	HR: 0,52 [0,28; 0,97] p = 0,039
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (PFS)					
BRCAM-Teilpopulation	74	11,2 26 (35,1)	62	4,3 46 (74,2)	HR: 0,18 [0,10; 0,31] p < 0,001

¹ Daten der Studie D081C00019 aus der Nutzenbewertung des G-BA.



	Interventionsgruppe Olaparib		Kontrollgruppe Placebo		Intervention vs. Kontrolle Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
	N	Monate; Anzahl der Ereignisse	N	Monate; Anzahl der Ereignisse	
Lebensqualität					
Zeit bis zur Verschlechterung ² im Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian (FACT-O)					
BRCAM-Teilpopulation ³	63	3,2 39	53	4,4 31	HR: 1,04 [0,65; 1,69] p = 0,869
	N	Anzahl der Ereignisse	N	Anzahl der Ereignisse	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Patientinnen mit Verbesserung ⁴ im Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian (FACT-O)					
BRCAM-Teilpopulation ³	63	17	53	11	RR: 1,30 [0,67; 2,53] p = 0,439
Nebenwirkungen⁵					
UE					
BRCAM-Teilpopulation	74	72 (97,3)	62	58 (93,5)	–
UE mit CTCAE Grad ≥ 3					
BRCAM-Teilpopulation	74	29 (39,2)	62	11 (17,7)	RR: 2,21 [1,20; 4,05] p = 0,010
SUE					
BRCAM-Teilpopulation	74	16 (21,6)	62	6 (9,7)	RR: 2,23 [0,93; 5,36] p = 0,072
Therapieabbrüche aufgrund von UE					
BRCAM-Teilpopulation	74	5 (6,8)	62	0	n. b.
UE, das zum Tod führte					
BRCAM-Teilpopulation	74	1 (1,4)	62	0	n. b.
Anämie ⁶					
BRCAM-Teilpopulation	74	4 (5,4)	62	1 (1,6)	RR: 3,35 [0,38; 29,21] p = 0,274
Fatigue ⁶					
BRCAM-Teilpopulation	74	6 (8,1)	62	1 (1,6)	RR: 5,03 [0,62; 40,64] p = 0,130

Verwendete Abkürzungen: BRCA = Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; BRCAM = BRCA-Mutation (BRCA-mutiert); CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N = Gesamtzahl der Patientinnen mit Daten zu dem entsprechenden Endpunkt; n. b. = nicht berechnet; RR = relatives Risiko; (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
ca. 200 bis 600 Patientinnen

² Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 9 Punkte im FACT-O zu einem Zeitpunkt ohne eine „Verbesserung“ oder „keine Veränderung“ innerhalb der darauffolgenden 21 Tage.

³ Zum FACT-O-Gesamtscore lagen in der bewertungsrelevanten BRCAM-Teilpopulation zu Baseline für nur 116 Patientinnen (63 unter Olaparib, 53 unter Placebo) auswertbare Daten vor.

⁴ Verbesserung im FACT-O um mindestens 9 Punkte zu zwei Zeitpunkten, die mindestens 21 Tage auseinanderliegen und zwischen denen keine „Verschlechterung“ auftrat.

⁵ Mittlere Behandlungszeit unter Olaparib: 511,6 Tage, unter Placebo: 210,1 Tage.

⁶ UE mit CTCAE Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit ≥ 5 %.



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: 7. Oktober 2015):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003726/WC500180151.pdf

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

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

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patientin pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patientin pro Jahr
Olaparib	2 x täglich 400 mg (8 Kapseln)	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Hartkapseln) ⁷	Jahresdurchschnittsverbrauch (Hartkapseln)
Olaparib	50	448 (4 x 112 Stück)	5 840

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ⁷	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Olaparib 50 mg	8 637,22 €	8 145,45 € [1,77 € ⁸ ; 490,00 € ⁹]

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patientin
Olaparib	106 181,76 €

II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 27. November 2015 in Kraft.

2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Dezember 2018 befristet.

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

Berlin, den 27. November 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

⁷ Jeweils größte Packung (448 Kapseln).

⁸ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁹ Rabatt nach § 130a SGB V.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Olaparib ist der 1. Juni 2015. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 1. Juni 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Olaparib zur Behandlung des Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G15-05) beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. September 2015 zusammen mit der Bewertung des IQWiG 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 seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden wurde in der Nutzenbewertung von Olaparib nicht abgestellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels“.

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels“

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

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“

2.1.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2 „Eckpunkte der Entscheidung“ 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

Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- [Olaparib](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olaparib

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Olaparib
- **Handelsname:** Lynparza™
- **Therapeutisches Gebiet:** Ovarialneoplasie (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.06.2015
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.09.2015
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.09.2015
- **Beschlussfassung:** Ende November 2015
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2015-06-01-D-166)

- [Modul 1 \(329.2 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-884/2015-05-28_Modul1_Olaparib.pdf)
- [Modul 2 \(890.4 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-885/2015-05-28_Modul2_Olaparib.pdf)
- [Modul 3 \(1000.9 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-886/2015-05-28_Modul3A_Olaparib.pdf)
- [Modul 4 \(2.1 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-887/2015-05-28_Modul4A_Olaparib.pdf)
- [Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG \(133.8 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-889/2015-08-25_Bewertung%20der%20Therapiekosten%20und%20Patientenzahlen%20IQWiG.pdf)

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.09.2015 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung G-BA \(1.4 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-869/2015-08-28_Nutzenbewertung%20G-BA_Olaparib.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.09.2015
- Mündliche Anhörung: 05.10.2015

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Olaparib - 2015-06-01-D-166*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155.5 kB, Word\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

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 **22.09.2015** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Olaparib - 2015-06-01-D-166* zu richten. 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 wird am 05.10.2015 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 28.09.2015 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende November 2015). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 05.10.2015 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 28.09.2015

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**

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AstraZeneca GmbH	22.09.2015
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	21.09.2015
Berufsverband Niedergelassener Gynäkologischer Onkologen in Deutschland e.V. (BNGO)	22.09.2015
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	22.09.2015
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	22.09.2015

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
AstraZeneca GmbH	Büchner, Fr. Dr. Mühlenhoff, Hr. Dr. Andersohn, Hr. Dr. Bergner, Hr. Dr.
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	Erdmann, Hr. Dr. Bahr, Hr.
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	Rasch, Hr. Dr. Vitzthum, Fr.
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Wörmann, Hr. Prof. Dr.

4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
AstraZeneca GmbH						
Büchner, Fr. Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Mühlenhoff, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Andersohn, Hr. Dr.	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Bergner, Hr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH						
Erdmann, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bahr, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Vitzthum, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

Organisation	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	22.09.2015
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) möchte nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung zu der am 01.09.2015 veröffentlichten Nutzenbewertung des G-BA zum Wirkstoff Olaparib (Lynparza™) nehmen. Olaparib ist als Orphan Drug zugelassen zur Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem platin sensitiven Rezidiv eines Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (<i>Breast Cancer Susceptibility Gene, BRCA</i>)-mutierten (Keimbahn und/ oder somatisch) <i>high-grade</i> serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine platinbasierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen).</p> <p>Zusammenfassung der Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</p> <p>Lynparza™ erzielt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens. Dies zeigte AstraZeneca mit dem vorliegenden Nutzendossier zu Olaparib. Somit besteht für Lynparza™ ein beträchtlicher Zusatznutzen für die Zulassungspopulation, für die bisher keine Therapieoption zur Verfügung stand.</p> <p>AstraZeneca begrüßt grundsätzlich zwei sehr wichtige Komponenten zur Ableitung eines Zusatznutzens für Olaparib, die der G-BA in seiner Bewertung bestätigte. Dies ist zum einen die Akzeptanz der adjustierten Analyse zum Gesamtüberleben (OS), die beeinflussende Aspekte von nachfolgenden Therapielinien berücksichtigt. Zum anderen ist dies die Bestätigung der Patientenrelevanz für die Verzögerung weiterer systemischer Folgetherapien (Endpunkte TFST, TSST) und dem damit verbundenen Hinauszögern von klinisch relevanten körperlichen und psychosozialen Belastungen für die Patientin.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gleichwohl möchten wir zu spezifischen Aspekten, die vom G-BA kritisch adressiert wurden und durch Bewertung der Daten zu anderen Aussagen und Ableitungen führten, als dies im Dossier durch AstraZeneca erfolgte, im Rahmen dieses Verfahrens Stellung nehmen. Diese sollen an dieser Stelle kurz umrissen und im spezifischen Teil näher ausgeführt werden.</p> <p>Obwohl die adjustierte OS Analyse in der Bewertung methodisch akzeptiert wurde, leitet der G-BA hierzu keinen positiven Effekt zugunsten von Olaparib ab. Der Begründung des G-BA, dass eine Anpassung des Signifikanzniveaus für die Analyse hätte erfolgen müssen, kann durch AstraZeneca nicht gefolgt werden. Mit einem HR von 0,52 und einem p-Wert von 0,0393 liegt ein für die Nutzenbewertung statistisch signifikantes Ergebnis vor und ist somit für die Ableitung eines Zusatznutzens zu berücksichtigen.</p> <p>Die Endpunkte Zeit bis zur ersten bzw. zweiten Folgetherapie (TFST, TSST) sollten in der Kategorie „Morbidity“ aus Sicht von AstraZeneca aufgeführt werden und zum Ableiten eines Zusatznutzens Berücksichtigung finden. AstraZeneca sieht in der patientenindividuellen Entscheidung des Arztes und seiner Patientin hinsichtlich Zeitpunkt und Art einer neuen Therapie gerade bei einer unheilbaren Erkrankung wie dem rezidierten Ovarialkarzinom eine Stärkung der Patienten- und Versorgungsrelevanz und nicht - wie nach Ansicht des G-BA - eine deutliche Einschränkung in deren Aussagekraft und Validität. Dies spiegelt auch die regelhaft vom G-BA für andere Therapiegebiete geforderte Sinnhaftigkeit von „patientenindividuell optimierten Therapieschemata“ wider.</p> <p>Die Patientenrelevanz von TFST und TSST als Verzögerung einer erneut notwendigen systemischen Therapie infolge eines Rezidivs, liegt in einer Verlängerung des progressionsfreien Intervalls (PFS) begründet.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beim rezidierten Ovarialkarzinom handelt es sich vorwiegend um eine Erkrankung des gesamten Bauchraumes, da der Tumor alle dort gelagerten Organe befallen kann. Aufgrund dieser Situation besteht eine relative zeitliche Nähe zwischen der Tumorpheriferation und auftretender Symptomatik.</p> <p>Die sehr positiven Wirksamkeitsergebnisse werden begleitet von einem gut behandelbaren und für die Patientin wenig belastenden Profil von auftretenden unerwünschten Ereignissen. Die Lebensqualität der Patientinnen konnte, über den mit der Behandlung von Olaparib deutlich verlängerten Zeitraum bis zum Progress, auf hohem Niveau aufrechterhalten werden.</p> <p>Alle vorgelegten Ergebnisse für die Zulassungspopulation und damit nutzenbewertungsrelevante Zielpopulation, jener Patientinnen mit einer nachgewiesenen BRCA-Mutation, basieren auf der entsprechenden Subgruppe der nach regulatorischen und wissenschaftlich Anforderungen valide durchgeführten Zulassungsstudie 19. Für alle Effektivitätspunkte zeigen sich für diese Teilpopulation stärkere Effekte als in der Gesamtstudienpopulation. Diese Ergebnisse waren auch trotz geringerer Teststärke robust in Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Validität der Studie und Darstellung der Zulassungspopulation</p> <p>Bei der Studie 19 handelt es sich um eine klinische Prüfung, die in ihrer Konzeption und Durchführung etablierten wissenschaftlichen Standards und ICH-GCP sowie den regulatorischen Anforderungen entsprach. Der vom G-BA angeführten Kritik zur Stratifizierung und Entblindungspraxis kann an dieser Stelle nicht gefolgt werden, da es sich weder um besondere Auffälligkeiten handelt und sie auch keinen Einfluss auf die berichteten Ergebnisse und deren Aussage-sicherheit haben. Sowohl eine Vielzahl an Sensitivitätsanalysen, die mit der Zulassung eingereicht wurden, als auch alle präsentierten Subgruppenanalysen des Nutzendossiers belegen die Ergebnissicherheit.</p> <p>Dies wurde durch die <i>European Medicines Agency</i> (EMA) im EPAR ebenso festgehalten: <i>“Only a minority were considered to have the potential to impact the overall efficacy conclusions. The other “important” deviations are considered to be unlikely to have affected the efficacy analyses.”</i> (1) Die zulassungsbegründende Studienpopulation der Patientinnen mit vorliegender BRCA-Mutation lässt sich direkt aus dem Wirkmechanismus von Olaparib als PARP-Inhibitor ableiten und mit den Ergebnissen der Studie begründen. Alle wich-</p>	<p>Zu: „Validität der Studie und Darstellung der Zulassungspopulation“</p> <p><u>Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie D081C00019 (Studie 19) herangezogen.</p> <p>Studie 19 ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte Phase-II-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Olaparib bei Patientinnen mit Platin-sensitivem Rezidiv eines serösem Ovarialkarzinoms untersucht wurde.</p> <p><i>(siehe Seite 3 der TG)</i></p> <p>Die Bestimmung des BRCA-Mutationsstatus war zu Studienbeginn nicht vorgeschrieben. Eine Subgruppenanalyse zum primären Endpunkt PFS zeigte allerdings vielversprechende Ergebnisse in der Gruppe derjenigen Patientinnen, bei denen eine Keimbahnmutation im BRCA1- oder BRCA2-Gen dokumentiert worden war.</p> <p>Um diesen Effekt weiter zu untersuchen, fanden retrospektive</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>S 27, Z 34</p> <p>S 35, Z 27ff</p> <p>S 36, Z 1ff</p> <p>S 39, Tabelle 11, Fußnote 1,2</p>	<p>tigen Patientencharakteristika sind in beiden Studienarmen der BRCAm-Population ebenso gut ausbalanciert. Auf die einzelnen Punkte der Bewertung der Studie soll nachfolgend näher eingegangen werden.</p> <p><i>Randomisierung der Zulassungsstudie</i></p> <p>Die Randomisierungsliste wurde von einer Person, die kein Mitglied des durchführenden Studienteams war, mittels der Computer Software GRand (AZ Globales Randomisierungssystem) erstellt. Bei der Erstellung der Randomisierungsliste wurden die drei definierten Stratifizierungsvariablen berücksichtigt. Der Zugang zu den Dateien und Ausdrucken des Randomisierungsschemas wurde streng kontrolliert und war für die Mitglieder des durchführenden Studienteams unzugänglich.</p> <p>Das finale Randomisierungsschema wurde in das IVRS-System eingespielt, mit dem die Randomisierung der eingeschlossenen Patientinnen an den Studienzentren erfolgte. Für alle Zentren wurde ausschließlich eine Randomisierungsliste genutzt. Die Patientinnen wurden strikt sequentiell randomisiert. Die Erstellung des Randomisierungsschemas sowie das Randomisierungssystem IVRS sind nach Standardprozedere für die Studie korrekt geplant und qualitätsgesichert aufgesetzt worden.</p> <p>Bei der Randomisierung von Patientinnen wurden an den Studien-</p>	<p>BRCA-Analysen bei allen Studienteilnehmerinnen statt, die einer genetische Testung zugestimmt und hierfür Blut zur Verfügung gestellt hatten, und/oder bei denen eine Archiv-Biopsie zur Verfügung stand.</p> <p>Durch Kombination von Testergebnissen zum Keimbahn-Mutationsstatus und zum Tumor-Mutationsstatus lagen für 254 von 265 Patientinnen (95 % der Studienpopulation) Informationen zum BRCA-Status vor. 136 Patientinnen wurden als „BRCA-mutiert“ (74 im Interventionsarm, 62 im Vergleichsarm) und 118 Patientinnen als „BRCA-Wildtyp/VUS“ klassifiziert. Patientinnen mit positivem BRCA-Mutationsstatus konnten also entweder eine Keimbahnmutation oder eine rein somatische Mutation im BRCA1- oder BRCA2-Gen aufzeigen.</p> <p>Die Teilpopulation der Patientinnen mit BRCA1/2-Mutation liegt der Zulassung und der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde. <i>(siehe Seite 4 der TG)</i></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>zentren zum Teil fehlerhafte Angaben zu den Stratifizierungsfaktoren in das IVRS eingegeben. Diese Fehler wurden im Rahmen des Monitorings für eine strikte und detaillierte Qualitätssicherung durch Vergleich der Patienten-Quelldaten identifiziert und im CRF (<i>Case Report Form</i>) entsprechend korrigiert. Dieses Vorgehen zur Qualitätssicherung gewährleistet, dass die Patientendaten im CRF, anhand derer später die Analysen durchgeführt werden, verifiziert sind.</p> <p>Das IVRS ist ein eigenständiges System und es erfolgt kein Datenaustausch mit dem CRF. Eine nachträgliche Korrektur der Angaben zu den Stratifizierungsfaktoren in IVRS war nicht möglich, da Patientinnen die allokierte Studientherapie bereits begonnen hatten. Tabelle 1 zeigt eine Übersicht für die Anzahl von Patientinnen mit Fehlstratifizierung.</p> <p>Tabelle 1: Übersicht Anzahl Patientinnen mit einer Fehlstratifizierung in der Gesamtstudie</p> <table border="1" data-bbox="277 1102 1155 1252"> <thead> <tr> <th></th> <th>Olaparib-Arm (N = 136)</th> <th>Placebo-Arm (N = 129)</th> <th>Gesamt (N = 265)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Fehlstratifizierungen in IVRS</td> <td>48 (35,5 %)</td> <td>31 (24,0 %)</td> <td>79 (29.8%)</td> </tr> </tbody> </table>		Olaparib-Arm (N = 136)	Placebo-Arm (N = 129)	Gesamt (N = 265)	Fehlstratifizierungen in IVRS	48 (35,5 %)	31 (24,0 %)	79 (29.8%)	
	Olaparib-Arm (N = 136)	Placebo-Arm (N = 129)	Gesamt (N = 265)							
Fehlstratifizierungen in IVRS	48 (35,5 %)	31 (24,0 %)	79 (29.8%)							

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>Ziel einer stratifizierten Randomisierung ist die möglichst absolute Gleichverteilung der Stratifizierungsvariablen in den Behandlungsgruppen, um zufallsbedingte Abweichungen auszuschließen. Selbst wenn es zu Abweichungen im Rahmen der stratifizierten Randomisierung gekommen ist (d.h. Patienten in der „falschen“ Stratifizierungsgruppe randomisiert wurden), bleibt das Grundprinzip der Randomisierung davon unberührt und führt zu einer Gleichverteilung der Variablen zwischen den beiden Behandlungsgruppen, so wie in der Studie beobachtet (vgl. Anhang Tabelle 7).</p> <p>Alle Analysen der Studiendaten wurden auf Basis der verifizierten und vollkommen richtigen Patientendaten (CRF-Daten) durchgeführt. Da die statistischen Analysen zur Wirksamkeit (PFS, OS) zudem anhand der kovariaten Faktoren adjustiert wurden, wird eine Beeinflussung der Ergebnisse zusätzlich minimiert (vgl. Tabelle 2 und Tabelle 3). Zu gleichem Schluss kommt die EMA und führt im EPAR aus: <i>„Only a minority were considered to have the potential to impact the overall efficacy conclusions. The other “important” deviations are considered to be unlikely to have affected the efficacy analyses.”</i> (1)</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>Tabelle 2: Sensitivitätsanalysen adjustiert für IVRS-Daten für Gesamtstudienpopulation (primärer Endpunkt PFS)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Analyse</th> <th>Ereignisse: Patienten</th> <th>HR [95%-KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Full Analysis Set Verifizierte CRF-Daten</td> <td>Olaparib: 60:136 (44,1%) Placebo: 94:129 (72,9%)</td> <td>0,35 [0,25;0,49]</td> </tr> <tr> <td>Full Analysis Set IVRS Kovariate</td> <td>Olaparib: 60:136 (44,1%) Placebo: 94:129 (72,9%)</td> <td>0,38 [0,27;0,53]</td> </tr> <tr> <td>Full Analysis Set – Un-stratified Log-Rank test</td> <td>Olaparib: 60:136 (44,1%) Placebo: 94:129 (72,9%)</td> <td>0,37 [0,26;0,51]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tabelle 3: Sensitivitätsanalysen adjustiert für IVRS-Daten für BRCAmZielpopulation (primärer Endpunkt PFS)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Analyse</th> <th>Ereignisse: Patienten</th> <th>HR [95%-KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Full Analysis Set Verifizierte CRF-Daten</td> <td>Olaparib: 26:74 (35.1%) Placebo: 46:62 (74.2%)</td> <td>0,18 [0,10;0,31]</td> </tr> <tr> <td>Full Analysis Set IVRS Kovariate</td> <td>Olaparib: 26:74 (35.1%) Placebo: 46:62 (74.2%)</td> <td>0,20 [0,12;0,34]</td> </tr> <tr> <td>Full Analysis Set – Un-stratified Log-Rank test</td> <td>Olaparib: 26:74 (35.1%) Placebo: 46:62 (74.2%)</td> <td>0,24 [0,14;0,39]</td> </tr> </tbody> </table>	Analyse	Ereignisse: Patienten	HR [95%-KI]	Full Analysis Set Verifizierte CRF-Daten	Olaparib: 60:136 (44,1%) Placebo: 94:129 (72,9%)	0,35 [0,25;0,49]	Full Analysis Set IVRS Kovariate	Olaparib: 60:136 (44,1%) Placebo: 94:129 (72,9%)	0,38 [0,27;0,53]	Full Analysis Set – Un-stratified Log-Rank test	Olaparib: 60:136 (44,1%) Placebo: 94:129 (72,9%)	0,37 [0,26;0,51]	Analyse	Ereignisse: Patienten	HR [95%-KI]	Full Analysis Set Verifizierte CRF-Daten	Olaparib: 26:74 (35.1%) Placebo: 46:62 (74.2%)	0,18 [0,10;0,31]	Full Analysis Set IVRS Kovariate	Olaparib: 26:74 (35.1%) Placebo: 46:62 (74.2%)	0,20 [0,12;0,34]	Full Analysis Set – Un-stratified Log-Rank test	Olaparib: 26:74 (35.1%) Placebo: 46:62 (74.2%)	0,24 [0,14;0,39]	
Analyse	Ereignisse: Patienten	HR [95%-KI]																								
Full Analysis Set Verifizierte CRF-Daten	Olaparib: 60:136 (44,1%) Placebo: 94:129 (72,9%)	0,35 [0,25;0,49]																								
Full Analysis Set IVRS Kovariate	Olaparib: 60:136 (44,1%) Placebo: 94:129 (72,9%)	0,38 [0,27;0,53]																								
Full Analysis Set – Un-stratified Log-Rank test	Olaparib: 60:136 (44,1%) Placebo: 94:129 (72,9%)	0,37 [0,26;0,51]																								
Analyse	Ereignisse: Patienten	HR [95%-KI]																								
Full Analysis Set Verifizierte CRF-Daten	Olaparib: 26:74 (35.1%) Placebo: 46:62 (74.2%)	0,18 [0,10;0,31]																								
Full Analysis Set IVRS Kovariate	Olaparib: 26:74 (35.1%) Placebo: 46:62 (74.2%)	0,20 [0,12;0,34]																								
Full Analysis Set – Un-stratified Log-Rank test	Olaparib: 26:74 (35.1%) Placebo: 46:62 (74.2%)	0,24 [0,14;0,39]																								

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)
S 32, Z 20ff S 33-34, Tabelle 7	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der G-BA bemerkt richtigerweise in seiner Bewertung, dass es zu Stratifizierungsfehlern zu Beginn der Studie 19 kam. Diese Fehler wurden im Rahmen der Qualitätssicherung für die Datenerfassung im CRF korrigiert. Sämtliche Analysen wurden auf Basis dieser korrigierten Daten durchgeführt. Die Stratifizierungsmerkmale wurden qualitätsgesichert und korrekt erhoben und sind in Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen eingeflossen, ohne einen differentiellen Effekt zu zeigen. Damit liegen mit den Analysen aus der zulassungsbe gründenden Phase-II-Studie belastbare Ergebnisse vor.</p> <p><i>Verteilung der Patientencharakteristika</i></p> <p>Die demografischen Variablen und Patientencharakteristika waren sowohl in der Gesamtstudie als auch in der Teilpopulation der Patientinnen mit BRCA-Mutation in beiden Behandlungsarmen gut balanciert. Nur für den ECOG-Performance Status (PS) bestand ein leichtes Ungleichgewicht in der Gesamtpopulation und der BRCAm-Population. Zwischen ECOG 0 und ECOG 1 bestehen in Hinblick auf die Prognose beim Ovarialkarzinom nur kleinste Unterschiede. Dies bestätigte sich ebenso in den für ECOG-PS adjustierten Sensitivitätsanalysen für den primären Studienendpunkt PFS, die in Tabelle 4 präsentiert werden. Sowohl in der Gesamtpopulation als</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>auch der BRCAM-Population wurden keine Unterschiede aufgezeigt. [CSR (2) S. 1597 für FAS]</p> <p>Tabelle 4: ECOG-PS adjustierte Sensitivitätsanalyse zum PFS</p> <table border="1" data-bbox="277 651 1153 922"> <thead> <tr> <th></th> <th>Gesamtpopulation (N = 265)</th> <th>Zulassungspopulation (N = 136)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PFS HR [95 % KI]</td> <td>0,35 [0,25;0,49] p < 0,00001</td> <td>0,18 [0,10;0,31] p < 0,00001;</td> </tr> <tr> <td>PFS (ECOG adjustiert) HR [95 % KI]</td> <td>0,34 [0,24 – 0,48] p < 0,00001</td> <td>0,19 [0,11 – 0,32] p < 0,00001</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die sich im Anhang befindliche Tabelle 7 fasst die Patientencharakteristika zusammen. Ergänzte Daten bzw. Korrekturen sind darin durch Fettdruck gekennzeichnet.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Patientencharakteristika waren, wie aus Tabelle 7 (Anhang) eindeutig zu entnehmen ist, in der post-hoc analysierten BRCAM-Zulassungspopulation weitgehend balanciert. Sensitivitätsanalysen, die ein mögliches Ungleichgewicht potenziell prognostischer Faktoren adjustieren, unterstützen die Ergebnisse der primären Analyse</p>		Gesamtpopulation (N = 265)	Zulassungspopulation (N = 136)	PFS HR [95 % KI]	0,35 [0,25;0,49] p < 0,00001	0,18 [0,10;0,31] p < 0,00001;	PFS (ECOG adjustiert) HR [95 % KI]	0,34 [0,24 – 0,48] p < 0,00001	0,19 [0,11 – 0,32] p < 0,00001	
	Gesamtpopulation (N = 265)	Zulassungspopulation (N = 136)									
PFS HR [95 % KI]	0,35 [0,25;0,49] p < 0,00001	0,18 [0,10;0,31] p < 0,00001;									
PFS (ECOG adjustiert) HR [95 % KI]	0,34 [0,24 – 0,48] p < 0,00001	0,19 [0,11 – 0,32] p < 0,00001									

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>S 36, Z6, Tabelle 9</p> <p>S 39, Tabelle 11, Fußnote 3</p> <p>S 36, Tabelle 9</p> <p>S 39, Tabelle 11, Fußnote 1, 4</p>	<p>und unterstreichen so, dass sich keine Änderungen in der Validität der vorgelegten Ergebnisse ergeben.</p> <p><i>Verblindung der Studie und Entblindungen der Studientherapie im Verlauf der Studie</i></p> <p>Der G-BA weist in seiner Nutzenbewertung mehrfach darauf hin, dass in der Studie 19 eine Anzahl von 21 Patientinnen bei Randomisierung unverblindet gewesen seien</p> <p>Zu diesem Punkt möchten wir vorab richtigstellen, dass bei der Randomisierung in die Studie 19 die Therapie für alle randomisierten Patientinnen verblindet war.</p> <p>Das Vorgehen zur Entblindung der Studientherapie wurde nach Standardvorgaben vor Beginn der Studie im Studienprotokoll und Monitoring-Plan definiert. Das Zentrumspersonal wurde dazu bei Studieninitiierung geschult.</p> <p>Eine Entblindung der Studientherapie konnte nur in medizinischen Notfällen oder aus anderen wichtigen medizinischen Gründen sowie auf ausdrücklichen Wunsch der Patientinnen stattfinden. Dies entspricht dem Standard speziell auch bei onkologischen Studien. Die Entblindung der Studientherapie für eine Patientin erfolgte durch den Arzt über das IVRS-System. Die offengelegte Behandlung wurde nicht im CRF erfasst und durfte auch nicht dem Parexel-</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)
S 40, Tabelle 12, Fußnote 3	<p>und AstraZeneca-Personal mitgeteilt werden. Eine Ausnahme waren lediglich Monitore, die für den Quelldatenvergleich Einsicht in Patientenakten hatten. Eine Offenlegung der Studientherapie führte zwingend zum Abbruch der Studientherapie, die Patientinnen sollten jedoch nach Möglichkeit weiterbeobachtet werden.</p>	
	<p>Zum Durchführungszeitraum der Studie 19 waren PARP-Inhibitoren weltweit noch nicht zugelassen und Patientinnen konnten mit einem PARP-Inhibitor nur in klinischen Studien behandelt werden. Ergebnisse aus frühen Studien mit PARP-Inhibitoren deuteten darauf hin, dass Patientinnen mit einem serösen Platin-sensitiven rezidierten Ovarialkarzinom von einer Therapie mit einem PARP-Inhibitor profitieren können. An Studienzentren, an denen neben der Studie 19 weitere klinische Prüfungen mit einem PARP-Inhibitor als Prüfsubstanz durchgeführt wurden, gab es deshalb berechtigtes Interesse die Therapie der Studie 19 zu entblinden, um Placebo-Patientinnen bei einem erneuten Rezidiv oder Studientherapieabbruch eine Behandlung mit einem PARP-Inhibitor anbieten zu können. In dieser Situation wäre es aus ethischer Sicht schwer vertretbar, Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom, die bereits drei oder mehr Rezidive erlitten und mindestens zwei Chemotherapien erhalten hatten, diese Therapieoption mit einem PARP-Inhibitor vorzuenthalten. Folglich war in der Studie 19 der Hauptgrund für Entblindungen die Offenlegung der Studientherapie, um die nachfolgende Behandlung</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>festzulegen.</p> <p>In der Studie 19 wurden 56 (21,1 %) von insgesamt 265 Patientinnen entblindet - davon 16 Patientinnen im Olaparib-Arm und 40 im Placebo-Arm (zum DCO 26.11.2012). Zum Stand vom 26.11.2012 (Interim OS Analyse) waren von den 56 entblindeten Patientinnen 34 verstorben, 17 in der Nachbeobachtung, 2 Lost to follow up (LTFU) und 3 hatten Ihre Einwilligung zur Studienteilnahme entzogen.</p> <p>Für die Entblindung bestanden in der Studie klare und vordefinierte Regeln, die für beide Arme gleich angewendet wurden. Die vorliegende unterschiedliche Verteilung von Entblindungen zwischen den beiden Studienarmen ist bei einer solch potenten Prüfsubstanz wie Olaparib nicht ungewöhnlich. Die höhere Anzahl von Entblindungen geht sehr wahrscheinlich auf das schnellere und häufigere Auftreten von Rezidiven im Placebo-Arm zurück. Mit dem Auftreten des Rezidivs ist die Notwendigkeit zur wichtigen Informationsgewinnung für eine Einleitung einer weiteren Rezidiv-therapie für Placebo-Patientinnen verbunden.</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><i>Einfluss von Entblindungen auf das PFS</i></p> <p>In der Zulassungsstudie wurde der primäre Studienendpunkt PFS zum Datenschnitt 30.06.2010 ausgewertet. Nach diesem Datenschnitt wurden keine weiteren Daten zu einer bestätigten RECIST-Progression erhoben.</p> <p>Zum 30.06.2010 waren in der Gesamtstudie 35 (13,2%) der Patientinnen entblindet, davon 8 im Olaparib und 27 im Placebo-Arm. Es wurden lediglich 5 Patientinnen (1,9%) vor bzw. ohne bestätigte RECIST-Progression entblindet (s. Abbildung 1). Infolge dieser minimalen Anzahl besteht kein Einfluss auf die Validität des primären Endpunktes durch die Entblindungspraxis. Bezogen auf die nutzenbewertungsrelevante Zulassungspopulation der Patientinnen mit BRCA-Mutation ist wichtig festzuhalten, dass lediglich eine Patientin ohne bestätigte RECIST-Progression entblindet wurde (s. Abbildung 2). Hier kann davon ausgegangen werden, dass keine Einflüsse der Entblindung auf die berichteten Ergebnisse bestehen.</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)
-----------------	--	---

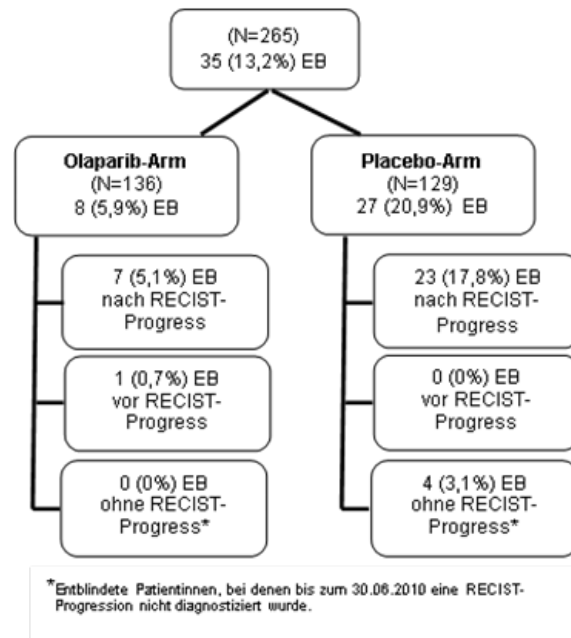


Abbildung 1: Entblindungen (EB) in der Gesamtstudie zum Stand 30.06.2010 (primäre Analyse des PFS)

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

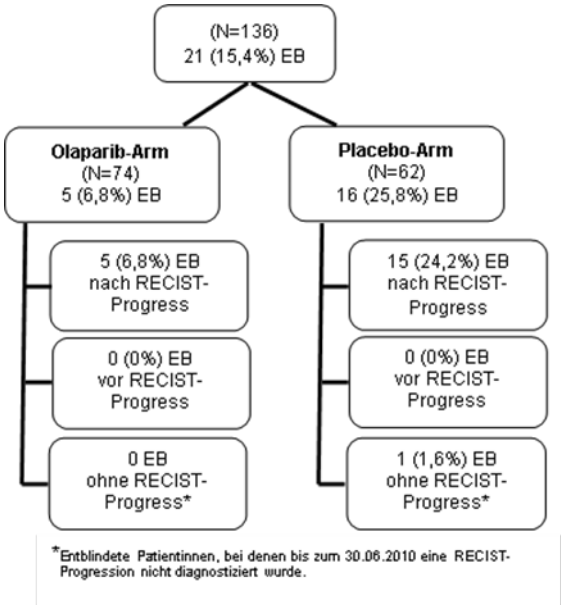
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	 <p>The flowchart illustrates the distribution of unblinded patients (EB) across two treatment arms: Olaparib-Arm (N=74) and Placebo-Arm (N=62). The total number of unblinded patients is 21 (15.4%) across both arms. The Olaparib-Arm has 5 (6.8%) EB, while the Placebo-Arm has 16 (25.8%) EB. The data is further categorized by RECIST progression status: 'nach RECIST-Progress' (after RECIST progression), 'vor RECIST-Progress' (before RECIST progression), and 'ohne RECIST-Progress*' (without RECIST progression). In the Olaparib-Arm, all 5 EB occurred after RECIST progression, with 0 before and 0 without. In the Placebo-Arm, 15 (24.2%) EB occurred after RECIST progression, 0 before, and 1 (1.6%) without. A footnote explains that '*' indicates unblinded patients who had not been diagnosed with RECIST progression by 30.06.2010.</p> <table border="1"><thead><tr><th>Arm</th><th>EB nach RECIST-Progress</th><th>EB vor RECIST-Progress</th><th>EB ohne RECIST-Progress*</th></tr></thead><tbody><tr><td>Olaparib-Arm (N=74)</td><td>5 (6,8%)</td><td>0 (0%)</td><td>0</td></tr><tr><td>Placebo-Arm (N=62)</td><td>15 (24,2%)</td><td>0 (0%)</td><td>1 (1,6%)</td></tr></tbody></table> <p>*Entblindete Patientinnen, bei denen bis zum 30.06.2010 eine RECIST-Progression nicht diagnostiziert wurde.</p>	Arm	EB nach RECIST-Progress	EB vor RECIST-Progress	EB ohne RECIST-Progress*	Olaparib-Arm (N=74)	5 (6,8%)	0 (0%)	0	Placebo-Arm (N=62)	15 (24,2%)	0 (0%)	1 (1,6%)	
Arm	EB nach RECIST-Progress	EB vor RECIST-Progress	EB ohne RECIST-Progress*											
Olaparib-Arm (N=74)	5 (6,8%)	0 (0%)	0											
Placebo-Arm (N=62)	15 (24,2%)	0 (0%)	1 (1,6%)											

Abbildung 2: Entblindungen (EB) in der BRCAm-Zielpopulation zum Stand 30.06.2010 (primäre Analyse des PFS)

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><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Verblindung in der Studie war adäquat gesichert und die angewandte Entblindungspraxis war prädefiniert, wurde nach patientenindividuellen Kriterien protokollkonform entschieden und dokumentiert. Sie entspricht einem ethischen Vorgehen bei onkologischen Studien und hat besonders in der Zulassungs-population keinen Einfluss auf die Erhebung und Ergebnissicherheit des primären Endpunkts PFS und des patientenrelevanten Endpunkts TFST. Somit ergeben sich keine Änderungen in der Aussagekraft der vorgelegten Ergebnisse.</p>	
<p>S 27, Z 22ff S 36, Tabelle 10 S 40, Tabelle 12 S 41-42, Tabelle 13 S 44, Z 30 ff</p>	<p>Nutzenbewertung des Endpunktes Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Der Großteil von Patientinnen mit Ovarialkarzinom erleidet nach einer Primärtherapie ein Rezidiv, ein Ereignis, welches die Erkrankung als unheilbar definiert (3, 4). Dennoch kann sich die anschließende Behandlung der Erkrankung mit gutem Ansprechen auf Chemotherapien über mehrere Rezidive und Therapielinien hinweg über einen relativ langen, aber beschränkten Zeitraum hinaus erstrecken. Aufgrund der verschiedenen Therapieoptionen, die im Verlauf der rezidierten Erkrankung eingesetzt werden können, und einem damit verbundenen langen Post-Progressions-Überleben mit Cross-Over gestaltet es sich methodisch äußerst schwierig, einen OS-Vorteil in aktuellen Studien beim Ovarialkarzi-</p>	<p>Zu: „Nutzenbewertung des Endpunktes Gesamtüberleben“</p> <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <p>Hinsichtlich des Gesamtüberlebens liegt in der bewertungsrelevanten Teilpopulation mit BRCA-Mutation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Olaparib und Placebo vor. 37 Patientinnen (50,0 %) im Interventionsarm und 34 Patientinnen (54,8 %) im Kontrollarm waren zum vorliegenden Datenschnitt verstorben (HR: 0,73; 95 %-KI: [0,45; 1,17]; p = 0,192).</p> <p>An einigen Studienzentren wurde Patientinnen nach Progress unter Placebo eine Behandlung mit einem weiteren PARP-Inhibitor angeboten. In der bewertungsrelevanten Teilpopulation erhielten somit</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>S 61-65 S 87, Z 27ff S 93, Tabelle 26</p>	<p>nom nachzuweisen (5, 6).</p> <p>Umso bemerkenswerter ist der trotz geringerer Power gezeigte signifikante OS-Vorteil von Olaparib mit einem klaren Ergebnis für das HR von 0,52 (95% KI [0,28;0,97], p=0,0393) aus der Analyse, die den Effekt eines Behandlungswechsels von Placebo-Patientinnen auf einen PARP-Inhibitor adjustierte. Das Ergebnis zeigt umso mehr die besondere und für diese Indikation einzigartige Wirksamkeit von Olaparib. AstraZeneca begrüßt daher die Akzeptanz der methodischen Herangehensweise durch den G-BA. Nachfolgend sollen noch einmal wichtige Punkte zur Methodik und Ergebnissen des OS dargelegt werden.</p> <p>Die detaillierte Erfassung der Folgetherapien ermöglichte eine zweite Operationalisierung zum Gesamtüberleben. Diese Analyse für eine Teilgruppe der Patientinnen mit vorliegender BRCA-Mutation war nicht per Protokoll/SAP vorgeplant, sondern ist nachträglich als post-hoc Sensitivitätsanalyse durchgeführt worden. Somit konnte dem aus der Behandlungspraxis im Verlauf der Studie entstandenen Verzerrungseffekt methodisch begegnet werden.</p> <p>Die Sensitivitätsanalyse zum Gesamtüberleben berücksichtigt die Beeinflussung, indem alle elf Zentren, in denen Patientinnen eine Folgetherapie mit PARP-Inhibitoren erhalten hatten, ausgeschlos-</p>	<p>14 der insgesamt 62 Patientinnen im Placeboarm einen PARP-Inhibitor als Folgetherapie.</p> <p>Um einen möglichen Einfluss dieser Folgetherapie auf die Ergebnisse zum Gesamtüberleben zu untersuchen, hat der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich Analysen zum Gesamtüberleben vorgelegt, in denen die Ergebnisse von Studienteilnehmerinnen aus den 11 Zentren (n = 39 Patientinnen), an denen eine PARP-Inhibitor-Folgetherapie möglich war, ausgeschlossen wurden.</p> <p>In diese Auswertung gingen Daten von insgesamt 97 Patientinnen ein (57 im Interventionsarm und 40 im Vergleichsarm): (HR: 0,52; 95 %-KI: [0,28; 0,97]; p = 0,039).</p> <p>Der Datenausschluss führt zur Verschiebung des Patientenverhältnisses Olaparib/Placebo von ursprünglich 51,3% versus 48,7% in der gesamten Studienpopulation zu 58,8% versus 41,2% in der selektierten Teilstichprobe, obwohl ganze Zentren und nicht einzelne Patientinnen aus dem Placeboarm ausgeschlossen wurden. Bei der Betrachtung der Subgruppe verringert sich die analysierte Patientenzahl von 265 auf 97.</p> <p>Die Analysen zum Gesamtüberleben, unter Ausschluss der Ergebnisse aus Zentren, an denen eine PARP-Inhibitor-Folgetherapie möglich war, sind mit einer hohen Aussageunsicherheit behaftet.</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>sen wurden. Damit wurden insgesamt 39 Patientinnen, 17 aus dem Olaparib-Arm und 22 aus dem Placebo-Arm, für die Auswertung nicht berücksichtigt.</p> <p>Der G-BA weist in seiner Nutzenbewertung zur Mortalität daraufhin, dass für die Analyse des Gesamtüberlebens laut SAP eine Absenkung des Signifikanzniveaus aufgrund von Mehrfachauswertungen des OS vorgesehen war: <i>„Im SAP war aufgrund der Mehrfachauswertungen des OS eine Absenkung des Signifikanzniveaus auf $p=0,03$ (zweiseitig) festgelegt.¹ Da Daten nach Mehrfachauswertungen vorgelegt wurden, ist dieses Signifikanzniveau einzuhalten. Das Konfidenzniveau ist vom üblichen 95%-Wert entsprechend anzupassen (siehe Statistische Methoden).“</i> (7)</p> <p>Das strikt confirmatorische Vorgehen der Absenkung des Signifikanzniveaus auf die <i>post-hoc</i> Analyse der zweiten Operationalisierung des Gesamtüberlebens zu übertragen, erscheint statistisch inadäquat. Grund für Anpassung des Signifikanzniveaus für den</p>	<p>Diese Analysen werden daher vom G-BA nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.</p> <p><i>(siehe Seite 4 und 5 der TG)</i></p>

¹ CSR, S.57: “In October 2012, the protocol was amended and the OS analysis at 60% maturity was classed as a subsequent interim analysis with a final analysis planned to occur at approximately 85% maturity. This amendment detailed the change to the multiplicity adjustment in order to continue controlling the overall alpha at 2.5% (1-sided); the significance level at the 40% interim analyses was as specified in Nov 2011 (p -value < 0.0005 1-sided), the significance level at the 60% analyses would be $p < 0.015$ (1-sided) and at each subsequent analysis half the remaining alpha will be spent, unless it is the final analysis where all the remaining alpha will be spent.”

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>Endpunkt OS im Studienprotokoll war die Absicht, das Fehlerniveau des Fehlers 1. Art für alle 3 geplanten Testungen insgesamt auf 0.025 (einseitige Testung) zu halten. Diese Analysen wurden allerdings nicht in der bewertungsrelevanten BRCAm-Population durchgeführt. In der Zulassungspopulation wurde (für den Zweck der Dossiererstellung) lediglich eine einzige Auswertung (Testung) durchgeführt, nämlich zum Zeitpunkt des aktuellsten Datenschnitts vom 26.11.2012. Diese einzelne Testung bildet damit die aktuelle Evidenz ab und ist Grundlage für die Ableitung eines Zusatznutzens. Eine Anpassung für multiples Testen für den Endpunkt OS ist aus Sicht von AstraZeneca daher nicht notwendig, da für die bewertungsrelevante Subpopulation überhaupt nicht wiederholt getestet wurde. Als Signifikanzniveau ist aus Sicht von AstraZeneca für die im Dossier dargestellte OS-Analyse daher 0.025 (einseitig) bzw. 0.05 (beidseitig) zu verwenden.</p> <p>Im CSR steht zudem, S.57: <i>„No adjustments were made for multiplicity introduced by analysing multiple endpoints (excluding OS), or analyses within the BRCA subgroups.“</i> Hieraus wird ersichtlich, dass die im SAP definierte Berücksichtigung der Mehrfachauswertung sich explizit nicht auf die Auswertung der BRCAm-Subgruppe bezieht.</p> <p>Der G-BA greift in der Nutzenbewertung zudem auch den Aspekt der geringeren Power in den Analysen der BRCAm-Teilpopulation auf: <i>„Für die bewertungsrelevante BRCAm-Teilstichprobe der Stu-</i></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><i>die erfolgte keine Teststärke-Berechnung; es kann von einer zu geringen Power ausgegangen werden, aufgrund derer mögliche Effekte nicht detektiert werden könnten.“</i> AstraZeneca stimmt dem G-BA zu, dass die statistische Power der Studie durch die Beschränkung auf die BRCAm-Population geringer war als in der gesamten Studienpopulation. Es ist daher möglich, dass positive Effekte (z.B. statistisch signifikante Vorteile im Gesamtüberleben für die BRCAm-Population unter Einschluss aller Studienzentren) in dieser Analyse aus diesem Grund nicht detektiert werden können. Bezogen auf die Ableitung des Zusatznutzens ist dieser Effekt aber als konservativ anzusehen, da er für das zu bewertende Arzneimittel nachteilig ist. Eine Abschwächung in der Aussage zum Zusatznutzen ergibt sich aus diesem Punkt daher nicht.</p> <p>Generell ist festzuhalten, dass die Verfahrensordnung des G-BA explizit vorgibt, Auswertungen der indikationskonformen Zielpopulation vorzulegen und ebenso relevante Subgruppen. Beides ist für die Nutzenbewertung bindend, auch wenn solche Analysen nicht <i>a priori</i> für die Studie geplant wurden. Eine konfirmatorische Testung ist für solche Gruppen nicht gegeben, führt aber doch zum Ableiten von Zusatznutzen. Nach Kenntnis von AstraZeneca wurde bisher in keinem ähnlich gelagerten Fall der Analyse der Zielpopulation oder von Subgruppen eine Anpassung des Signifikanzniveaus durchgeführt. Ebenso wurden auch auf Basis von explorativen Sensitivitätsanalysen positive Effekte für Medikamente abgelei-</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>tet (Bsp. Afatinib, Ruxolitinib und andere wiedereingereichte Dossiers; Tafamidis Meglumini (7)).</p> <p>AstraZeneca begrüßt die Akzeptanz der adjustierten OS Analyse durch den G-BA. Vor dem Hintergrund der sehr einheitlich gerichteten und statistisch hochsignifikanten Ergebnisse der Morbiditätsendpunkte kann der numerische Vorteil von Olaparib zum OS (HR [95%-KI]: 0,73 [0,45;1,17]; p=0,19175) als Unterschätzung des eigentlichen Therapieeffekts angesehen werden. Diese Unterschätzung ergibt sich als Folge der Therapiewechsel von Placebo-Patientinnen auf einen PARP-Inhibitor in einer Folgelinie. Die diese Unterschätzung nachweisende <i>post-hoc</i> durchgeführte Sensitivitätsanalyse zeigt einen signifikanten positiven Effekt von Olaparib auf das Gesamtüberleben der BRCAm-Zielpopulation (HR [95%-KI]: 0,52 [0,28;0,97]; p=0,03893; Medianes Überleben: 34,9 Monate [Olaparib] vs. 26,6 Monate [Placebo]).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Auf Grund des statistisch signifikanten Ergebnisses der Analyse zum OS kann der in der Gesamtbetrachtung vorliegende Vorteil für Olaparib auf das Gesamtüberleben als Nachweis eines beträchtlichen Zusatznutzens gewertet werden.</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>S 30, Z24ff S 37, Tabelle 10 S 40, Tabelle 12 S 42-45, Tabelle 14 S 65-66, Z 4ff S 88, Z 26f f S 90, Z 17ff</p>	<p>Nutzenbewertung des Endpunktes PFS</p> <p>Wie im Dossier dargestellt und ebenso durch den G-BA beschrieben, handelt es sich beim Ovarialkarzinom um einen der aggressivsten Tumore mit einer schlechten Prognose für die Mehrheit der Patientinnen (7, 8). Zirka 75% der Patientinnen entwickeln nach der Primärtherapie ein Rezidiv, dessen Auftreten die Erkrankung als unheilbar definiert (3, 4). Besonders das Platin-sensitive Ovarialkarzinom ist gleichzeitig eine Tumorentität, die über einen begrenzten Zeitraum gut auf die verfügbaren Standardchemotherapien anspricht und somit sequentiell über mehrere Rezidive behandelbar ist. Dies wird auch aus den Patientencharakteristika der Zulassungsstudie zu Olaparib erkenntlich: Bei einem nicht unwesentlichen Anteil an Patientinnen lag bereits zum Studieneintritt das 2. oder 3. Rezidiv vor (9).</p> <p><i>PFS als klinisch relevanter und patientenrelevanter Endpunkt</i></p> <p>Das Gesamtüberleben (OS) stellt weiterhin den klinisch relevantesten Endpunkt onkologischer Studien dar. Aber die eben beschriebene Therapiesituation, die sich aus den Fortschritten der Behandlungsoptionen ergibt, hat zur Folge, dass es immer schwieriger wird, diesen Endpunkt adäquat, ethisch korrekt und mit positivem Ergebnis beim Ovarialkarzinom zu erheben (5, 6, 10). Aus diesem Grund sieht sowohl die <i>European Medicines Agency</i> (EMA) als auch die internationale <i>Gynecologic Cancer InterGroup</i> (GCIG) das</p>	<p>Zu: „Nutzenbewertung des Endpunktes PFS“</p> <p><u>Progressionsfreies Überleben (PFS)</u></p> <p>Der primäre Endpunkt PFS war definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder dem Tod. Eine Progression der Erkrankung wurde gemäß den RECIST-Kriterien definiert. Radiologische Untersuchungen mittels CT und MRT fanden am Ende jedes 3. Behandlungszyklus (alle 12 Wochen) bis zum Ende des 15. Zyklus statt. Danach wurden die Messabstände auf 6 Zyklen verlängert (alle 24 Wochen).</p> <p>Es war allerdings auch eine frühere, ungeplante Erfassung der Progression möglich, wenn der behandelnde Arzt eine solche für nötig hielt.</p> <p>Die Erhebung des PFS wurde zum Zeitpunkt der primären Datenanalyse eingestellt.</p> <p>Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 11,2 Monate im Interventionsarm und 4,3 Monate im Placeboarm (HR: 0,18; 95 %-KI: [0,10; 0,31]; p < 0,001).</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Weiterhin erfolgte die Erhebung</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>Progressionsfreie Überleben (PFS) als klinisch relevanten und aussagekräftigen Endpunkt an (11-13). In den Dokumenten der GCIIG-Konsensuskonferenzen wird hierbei explizit auf die gesonderte Situation bei Phase-II-Studien, wie die Studie 19 eine ist, eingegangen und PFS als primärer Endpunkt für alleinig ausreichend definiert (12, 13). Aus Sicht der <i>Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology</i> stärkt eine biologisch plausible Patientenselektion nach einem Biomarker die Bewertung der Ergebnisse zum PFS (14).</p> <p>Genau dieser wichtige Punkt trifft für die zu bewertende Zulassungsindikation von Lynparza™ zu. Olaparib ist mit einem innovativen Wirkprinzip der erste Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse. Der gezielte Wirkungsmechanismus mit dem Angriffspunkt „DNA-Reparatur“ führt beim Vorliegen einer Mutation eines Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gens (BRCA 1 oder 2) zum gezielten Absterben von Tumorzellen über den mit Olaparib erstmals in der Tumorthherapie etablierten Mechanismus der „Synthetischen Letalität“. In der Studie 19 wurde dieser Zusammenhang deutlich anhand von PFS nachgewiesen. Das bereits sehr gute Hazard Ratio (HR) der Gesamtpopulation (HR=0,35; p<0,00001) verbesserte sich in der Zulassungspopulation auf ein HR von 0,18 (p<0,00001) – entsprechend einer Risikoreduktion um 82%. Ein solch starker Effekt auf das PFS konnte bisher in keiner Studie beim rezidivierten Platinsensitiven Ovarialkarzinom gezeigt werden. Annähernd verdoppelt im Vergleich zur Gesamtpopulation (3,6 Monate) zeigte sich mit 6,9 Monaten die mediane Zeitdifferenz bis zum Progress gegenüber</p>	<p>der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" beim PFS nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p><i>(siehe Seite 5 der TG)</i></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>Beobachtung (9, 15). Gleiches zeigte sich für die erstmals in der Nutzenbewertung dargestellten und durch den G-BA als patientenrelevant bestätigten Endpunkte (vgl. Nutzenbewertung S. 46) „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ (TFST) und „Zeit bis zur zweiten Folgetherapie“ (TSST). Für beide wurden sowohl Verbesserungen der HR als auch die mediane Verzögerung zur Initiierung einer folgenden Chemotherapie nachgewiesen.</p> <p>PFS als Endpunkt, und dies gilt beim Ovarialkarzinom besonders, ist gegenüber OS durch den Einfluss der Postprogressionstherapien mit möglichem Cross-Over aus dem Vergleichsarm zur aktiven, neuen Therapie nicht beeinflusst (5, 6, 10, 16). Der Einfluss eines Cross-Over nach Progression auf eine aktive Erhaltungstherapie mit Olaparib auf das OS, konnte mit der im Dossier dargestellten Sensitivitätsanalyse nachgewiesen werden. Unter Ausschluss der Zentren mit folgender PARP-Inhibitortherapie zeigte sich ein signifikanter OS-Vorteil für Olaparib mit einem HR von 0,52 (95%-KI: [0,28;0,97]; p=0,03893).</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>Tabelle 5: Vergleich der Ergebnisse Gesamtstudienpopulation gegenüber BRCAm-Zielpopulation</p> <table border="1" data-bbox="280 614 1160 1141"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>Gesamtstudienpopulation HR [95%-KI] mediane Zeit</th> <th>BRCAm- Zielpopulation HR [95%-KI] mediane Zeit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PFS</td> <td>0,35 [0,25;0,49]; p<0.00001 8,4 zu 4,8 Monate</td> <td>0,18 [0,10;0,31]; p<0,00001; 11,2 zu 4,3 Monate</td> </tr> <tr> <td>TFST</td> <td>0,41 [0,31;0,54]; p<0.00001 13,4 zu 6,7 Monate</td> <td>0,33 [0,22;0,50]; p<0,00001; 15,6 zu 6,2 Monaten</td> </tr> <tr> <td>TSST</td> <td>0,54 [0,41;0,72]; p=0.00002; 19,1 zu 14,8 Monate</td> <td>0,44 [0,29;0,67]; p=0,00013; 23,8 zu 15,2 Monate</td> </tr> <tr> <td>OS</td> <td>0,88 [0,64;1,21]; p=0.43808 29,8 zu 27,8 Monate</td> <td>0,73 [0,45;1,17]; p=0.19175 34,9 zu 31,9 Monate</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Gegenüberstellung aus Tabelle 5 zusammen mit der Sensitivitätsanalyse zum OS zeigt eindrücklich die einheitliche Verbesserung aller Effektivitätseindpunkte für die zulassungs- und nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit nachgewiesener BRCA-Mutation. Alle Effekte in der Zulassungspopulation sind trotz geringerer Teststärke bedeutender ausgeprägt und in der medianen Differenz gegenüber „Beobachtung“ zwischen 6,9 und 9,4 Monaten</p>		Endpunkt	Gesamtstudienpopulation HR [95%-KI] mediane Zeit	BRCAm- Zielpopulation HR [95%-KI] mediane Zeit	PFS	0,35 [0,25;0,49]; p<0.00001 8,4 zu 4,8 Monate	0,18 [0,10;0,31]; p<0,00001; 11,2 zu 4,3 Monate	TFST	0,41 [0,31;0,54]; p<0.00001 13,4 zu 6,7 Monate	0,33 [0,22;0,50]; p<0,00001; 15,6 zu 6,2 Monaten	TSST	0,54 [0,41;0,72]; p=0.00002; 19,1 zu 14,8 Monate	0,44 [0,29;0,67]; p=0,00013; 23,8 zu 15,2 Monate	OS	0,88 [0,64;1,21]; p=0.43808 29,8 zu 27,8 Monate	0,73 [0,45;1,17]; p=0.19175 34,9 zu 31,9 Monate	
Endpunkt	Gesamtstudienpopulation HR [95%-KI] mediane Zeit	BRCAm- Zielpopulation HR [95%-KI] mediane Zeit															
PFS	0,35 [0,25;0,49]; p<0.00001 8,4 zu 4,8 Monate	0,18 [0,10;0,31]; p<0,00001; 11,2 zu 4,3 Monate															
TFST	0,41 [0,31;0,54]; p<0.00001 13,4 zu 6,7 Monate	0,33 [0,22;0,50]; p<0,00001; 15,6 zu 6,2 Monaten															
TSST	0,54 [0,41;0,72]; p=0.00002; 19,1 zu 14,8 Monate	0,44 [0,29;0,67]; p=0,00013; 23,8 zu 15,2 Monate															
OS	0,88 [0,64;1,21]; p=0.43808 29,8 zu 27,8 Monate	0,73 [0,45;1,17]; p=0.19175 34,9 zu 31,9 Monate															

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>sehr einheitlich und klinisch relevant. Diese Ergebnisse für die Zulassungspopulation sind durch den Wirkmechanismus von Olaparib plausibel begründet.</p> <p>Der G-BA führt zu den Endpunkten TFST und TSST aus: „<i>Der TFST kann als patientenrelevanter Endpunkt gewertet werden, weil der Beginn einer Folgetherapie für die betroffenen Patientinnen von hoher körperlicher und psychosozialer Relevanz ist. ...</i>“ Gleiche Kriterien zur Patientenrelevanz lassen sich in dem hier zu bewertenden Indikationsgebiet auf PFS übertragen. Die Patientinnen haben bei Beginn der Erhaltungstherapie bereits mindestens zwei Chemotherapien durchlaufen und sind sich über die Bedeutung der Konsequenzen der rezidierten Erkrankung bewusst (17-22). Zugleich hat die Bestätigung eines Progresses in zeitlicher Nähe die wiederholte Aufnahme einer systemischen Therapie zur Folge (vgl. Ergebnisse PFS zu TFST). Im Median (11,2 Monate) kann nach einer Olaparib-Therapie wieder mit einer Therapie für ein Platin-sensitives Rezidiv begonnen werden, während in der Placebo-Gruppe im Median das Rezidiv nach 4,3 Monaten auftrat, was für eine Vielzahl der Patientinnen per Definition ein Platin-resistentes Rezidiv bedeutet und somit eine Platin-haltige Therapie nicht mehr indiziert ist (19).</p> <p>Dabei hat die Aufnahme einer erneuten Therapie nach einem progressionsfreien Intervall einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität und den Gesundheitsstatus der Patientinnen. In einer ent-</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>sprechenden prospektiven RCT wurde nachgewiesen, dass sich besonders die soziale und emotionale Rollenfunktion mit Progress und erneutem Therapiestart verschlechtern (23). Indirekt kann daraus geschlossen werden, dass eine Verlängerung des PFS mit einer verbesserten Lebensqualität einhergeht, zumindest ab dem Zeitpunkt, ab dem in der Vergleichsgruppe ohne verlängertes PFS mit einer erneuten Chemotherapie begonnen wird. Einen großen psychoonkologischen Einfluss auf die Lebensqualität hat dabei besonders die Angst vor dem Wiederauftreten eines Rezidivs (24, 25).</p> <p>Wie bereits hergeleitet, möchte AstraZeneca in dieser Stellungnahme hervorheben, dass PFS als primärer Endpunkt der Zulassungsstudie in der hier vorliegenden Indikation sowohl klinisch als auch patientenrelevant ist und in der Kategorie „Morbidity“ für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden sollte.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Aus dem Endpunkt PFS lässt sich ein Zusatznutzen zugunsten von Lynparza™ ableiten. Aufgrund der statistisch signifikanten Überlegenheit gegenüber „Beobachtung“ ergibt sich kongruent zum vorgelegten Dossier ein beträchtlicher Zusatznutzen.</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>S 37, Tabelle 10</p> <p>S 38, Z 1ff</p> <p>S 45, Z 28 (Tabelle 14)</p> <p>S 65, Z 4ff</p> <p>S 87, Z 3ff</p> <p>S 37, Tabelle 10</p> <p>S 38, Z 1ff</p> <p>S 47, Z 1ff (Tabelle 14)</p> <p>S 87, Z 3ff</p>	<p>Nutzenbewertung der Endpunkte TFST und TSST</p> <p>AstraZeneca begrüßt die durch den G-BA geteilte Einschätzung zur Patientenrelevanz der erstmals in dieser Nutzenbewertung aufgeführten Endpunkte TFST und TSST:</p> <p><i>„Der TFST kann als patientenrelevanter Endpunkt gewertet werden, weil der Beginn einer Folgetherapie für die betroffenen Patientinnen von hoher körperlicher und psychosozialer Relevanz ist. Auch in der Versorgungspraxis werden Entscheidungen über den Beginn einer Folgetherapie von Patientin und Arzt gemeinsam getroffen.“ (7)</i></p> <p>AstraZeneca möchte nachfolgend neben der Patientenrelevanz dieser Endpunkte auch die Versorgungsrelevanz sowie deren Nähe zur Versorgungsrealität nochmals stärker zum Ausdruck bringen und somit auf die Punkte des G-BA zu Erhebungskriterien und Erhebungsvalidität eingehen.</p> <p>Für eine Stärkung des Endpunktes gegenüber der Versorgungspraxis sei hierzu kurz umrissen, um welches Patientenkollektiv es sich bei der zu bewertenden Indikation handelt. Ein Großteil der Studienteilnehmerinnen befand sich bereits im dritten Rezidiv. Die Spanne bewegte sich dabei von zwei bis zehn vorherigen Tumorprogressionen [vgl. M4 Dossier (9)]. Damit bildet die Studie bezüglich dieser Charakteristik den Versorgungsalltag sehr gut ab. Dass besonders aufgrund dieser Situation ein Teil der Patientinnen nach</p>	<p>Zu: „Nutzenbewertung der Endpunkte TFST und TSST“</p> <p><u>Zeit bis zum ersten klinisch bestätigten Progress (TFST)</u></p> <p>Der Endpunkt TFST ist definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten Krebstherapie, die auf den Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation folgt, oder dem Tod.</p> <p>Die TFST erfasst den Zeitpunkt, ab dem der behandelnde Arzt und die Patientin den Progress und die Krankheitssituation als derart klinisch relevant einstufen, dass eine Folgetherapie eingeleitet werden muss. Kriterien zur Operationalisierung des Zeitpunktes, an dem eine Folgetherapie eingeleitet wurde, sind vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorab definiert und auch nicht empirisch erfasst worden. Zusätzlich lagen Mängel bei der Datenerhebung zu den Folgetherapien vor.</p> <p>Die TFST wird deshalb vom G-BA nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.</p> <p><i>(siehe Seite 5 der TG)</i></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>erneutem Progress in ein Therapiesetting übergehen in dem weitere Therapien nicht in Frage kommen, oder die Patientin selbst diese Entscheidung treffen, ist eine Konsequenz der versorgungsrelevanten Heterogenität und ist damit Teil der Patientenrelevanz dieses Endpunktes.</p> <p>Gleicherweise definiert der G-BA nach § 91 Absatz 4 gemäß § 137 f Absatz 2 SGB V zu den Anforderungen an das strukturierte Behandlungsprogramm Brustkrebs für eine „patientenzentrierte Vorgehensweise“: <i>„Die Therapie muss nach individueller Risikoabschätzung unter Berücksichtigung der medizinisch relevanten Befunde sowie der gesundheits- und krankheitsbezogenen Begleitumstände und der Lebensqualität erfolgen (z.B. Alter, Begleiterkrankungen, psychosoziale Umstände).“</i> (26)</p> <p>Bisher wurden auch in verschiedenen Verfahren zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) mit folgendem Wortlaut durch den G-BA festgelegt: <i>„Eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes ...“</i> (27, 28), oder <i>„Eine Chemotherapie in Kombination mit ... nach Maßgabe des Arztes, ...“</i> (29). Es kann davon ausgegangen werden, dass für diese zVT nicht zusätzlich Vorgaben zur <i>„Maßgabe des Arztes“</i> gemacht wurden, um den Zusatznutzen gegenüber der patientenindividuellen Therapie zu bestimmen.</p> <p>Zudem erscheint ein Definieren aller möglichen Therapieentscheidungskriterien für eine solche Studie nicht möglich, zumal diese</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>folglich die Patientenindividualität beschränken und zudem auf eine ethisch nicht vertretbare Weise den weiteren Therapieverlauf der Studienpatientinnen über den primären Erhebungszeitpunkt hinaus bestimmen würden. Auch aus Sicht der EMA ist es schwierig, Folgetherapien im Studienprotokoll zu definieren und auch die EMA erkennt an, dass die Auswahl der Folgetherapie vom jeweiligen Performance Status bei Progression abhängt. (11)</p> <p>Wie dem Bericht zu Olaparib zu entnehmen ist, wurden die „... teilnehmenden Patientinnen ... überwiegend in Industrieländern rekrutiert und entsprechen in ihrer ethnischen Zugehörigkeit denen in Deutschland. Insofern scheinen die Ergebnisse der Studie auf die deutsche Versorgungsbevölkerung grundsätzlich übertragbar.“ Die relevanten Leitlinien für den Hauptteil der Regionen, in denen die Studie durchgeführt wurde, führen die gleichen Therapieregime zur Behandlung des rezidierten Ovarialkarzinoms auf (17-22). Zudem gehen auch die relevanten Leitlinien darauf ein, dass Therapieentscheidungen patientenindividuell und unter Einbeziehung der Patientin erfolgen sollen (17, 19, 20, 22). Damit kann davon ausgegangen werden, dass kulturelle Aspekte keinen relevanten Einfluss auf die Therapieentscheidung per se als auch auf die zu wählende Therapie haben.</p> <p>Zum Erhebungszeitpunkt des TFST hatten 87,1% der Patientinnen im Placebo-Arm und 62,2% der Patientinnen im Olaparib-Arm eine weitere Therapie erhalten [vgl. M4 Dossier (9)]. Es ist also definitiv</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>nicht der Fall, dass „...ein hoher Anteil von Patientinnen den Beginn einer ersten folgenden Chemotherapie nicht erreicht hat oder diese aus anderen Gründen abgelehnt haben.“ (7) Insgesamt ergibt sich durch eine höhere Ereignisrate beim TFST in Kombination mit den objektiv erhobenen Daten des PFS eine hohe Ergebnissicherheit und Übertragbarkeit auf die Versorgungspraxis beim rezidierten Ovarialkarzinom.</p> <p>Mit TFST geht es nicht um die Effektivität und den bekannten Stellenwert einer nachfolgenden systemischen Therapie, sondern um die Notwendigkeit eine erneuten Therapie und der aus der Veränderung der Behandlung resultierenden <i>hohen körperlichen und psychosozialen Relevanz</i> für die Patientinnen. Welche Bedeutung Platin-haltige Chemotherapien beim Ovarialkarzinom haben, aber auch welche Belastungen diese für Patientinnen mitbringen, wurde in Modul 2 des Nutzendossiers ausführlich dargestellt (30). Der patientenrelevante Einfluss der Diagnose eines Rezidivs zusammen mit der Einleitung einer Folgebehandlung konnte in einer großen prospektiv geplanten Studie (MRC OV05/EORTC 55955) nachgewiesen werden. Mit dem Beginn einer erneuten systemischen Chemotherapie nach Progressdiagnose kam es in der Studie zu einer signifikanten Verschlechterung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität jener Patientinnen, bei denen die Therapie sofort eingeleitet wurde, gegenüber jenen Patientinnen, die weiter unter Beobachtung bis zum Auftreten von Symptomatik verblieben (23, 31, 32). Diese Studie belegt, dass der Beginn einer Folgethe-</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>rapie häufig mit patientenrelevanten Symptomen und Beeinträchtigungen assoziiert ist. Dieser negative Einfluss auf Patientinnen kann durch die Therapie mit Olaparib signifikant verzögert werden.</p> <p>Zwischen AstraZeneca und dem G-BA besteht eine übereinstimmende Einschätzung zur Patientenrelevanz der Endpunkte TFST und TSST. Beide Endpunkte wirken sich nachweislich direkt auf den Gesundheitszustand und die Lebensqualität der Patientinnen aus. Die Erhebung des Endpunktes TFST innerhalb der Studie erfolgte valide und zugleich in einem versorgungsnahen Umfeld von Patientinnen mit rezidiviertem Ovarialkarzinom. In Anbetracht der Heterogenität der Patientinnenpopulation, hinsichtlich der bestehenden Erkrankungssituation in unterschiedlichen Therapielinien, sind die Ergebnisse besonders beachtenswert.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie um 9,4 Monate mit Olaparib gegenüber „Beobachtung“ mit einem HR von 0,33 ([95%-KI]: [0,22;0,50]; $p < 0,00001$) bedeutet eine Risikoreduktion von 67% für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen. Aufgrund der statistisch signifikanten Überlegenheit gegenüber „Beobachtung“ ergibt sich kongruent zum vorgelegten Dossier ein beträchtlicher Zusatznutzen.</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>S 58, Z 33 S 75, Z 4ff S 76-81 S 89 (ab Z26ff) - 91 S 94, Tabelle 26</p>	<p>Nutzenbewertung von Sicherheit und Lebensqualität</p> <p>Aus Sicht von AstraZeneca ist es wichtig, die im Dossier und durch den G-BA in der Nutzenbewertung dargestellten Ergebnisse zum Auftreten Unerwünschter Ereignisse (UE) nochmals in den klinischen Kontext zu stellen. Eine Bewertung von kausalen Zusammenhängen bezüglich des Olaparib-Sicherheitsprofils sollte nicht alleinig anhand von p-Werten erfolgen, ohne die klinische Relevanz zu berücksichtigen. Bei der Bewertung der Ergebnisse zur Sicherheit ist primär wichtig, dass eine aktive Substanz gegenüber „Beobachtung“ verglichen wird. Zudem ist die deutlich unterschiedliche Behandlungsdauer von Patientinnen unter Olaparib und jenen Patientinnen unter Beobachtung zu beachten. Mit durchschnittlich 16,6 Monaten im Olaparib-Arm gegenüber 7,6 Monaten im Placebo-Arm war die Behandlungszeit mit Olaparib in der nutzenbewertungsrelevanten Zielpopulation mehr als doppelt so lang wie diese von Placebo (vgl. Tabelle 6). Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten erfolgte die Auswertung der UEs zusätzlich zu den naiven Raten als Zeit bis zum Auftreten eines UEs und als Inzidenzdichteverhältnisse. AstraZeneca begrüßt, dass die Ergebnisse letzterer Analyse sich neben den Odds Ratio (OR) zur besseren Einordnung in der abschließenden Bewertungstabelle des G-BA wiederfinden. Betrachtet man alle Ergebnisse, so bleibt insgesamt festzuhalten, dass lediglich zwei der durchgeführten Analysen einen signifikanten Unterschied zuungunsten von Olaparib zeigten, wobei</p>	<p>Zu: „Nutzenbewertung von Sicherheit und Lebensqualität“</p> <p><u>Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian (FACT-O)</u></p> <p>Der FACT-O ist ein Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Ovarialkarzinom. Für die Nutzenbewertung wurde die Zeit bis zur Verschlechterung im Gesamtscore des FACT-O um mindestens 9 Punkte und die Anzahl der Patientinnen mit Verbesserung im Gesamtscore des FACT-O um mindestens 9 Punkte herangezogen. Die Validität der MID von 9 Punkten im Gesamtscore des FACT-O bleibt dabei allerdings offen.</p> <p>Die Erhebung der Lebensqualität über den FACT-O wurde zum Zeitpunkt der primären Datenanalyse eingestellt. In der bewertungsrelevanten BRCAm-Teilpopulation lagen zu Baseline für nur 116 Patientinnen (63 unter Olaparib, 53 unter Placebo) auswertbare Daten vor.</p> <p>In der Responderanalyse des FACT-O trat bei 39 Patientinnen im Olaparib-Arm und 31 Patientinnen im Vergleichsarm eine Verschlechterung um mindestens 9 Punkte auf. Der Unterschied in der Zeit bis zur Verschlechterung (3,2 Monate versus 4,4 Monate) ist nicht statistisch signifikant (HR: 1,04; 95 %-KI: [0,65; 1,69]; p = 0,869).</p> <p>Eine Verbesserung im FACT-O wurde bei 17 Patientinnen im Interventionsarm und 11 Patientinnen im Vergleichsarm festgestellt. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR: 1,30; 95 %-KI:</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>diese signifikanten Ergebnisse nicht durch signifikante Ergebnisse der jeweils zweiten Analysemethode gestützt werden.</p> <p>Die potentiellen Nebenwirkungen sind gut behandelbar und für die Mehrheit der Patientinnen wenig belastend. Dies zeigte sich darin, dass nur ein sehr geringer Anteil der Patientinnen (6,8 %) die Olaparib-Therapie aufgrund von UE beendete.</p> <p>Dass das Profil Unerwünschter Ereignisse wenig belastend für Patientinnen war, zeigt sich zudem darin, dass die Lebensqualität über den erfassten Zeitraum hinweg gleichbleibend auf hohem Niveau verblieb. Es waren keine signifikanten und negativen Veränderungen bei Patientinnen, die mit Olaparib behandelt wurden, gegenüber Placebo festzustellen.</p>	<p>[0,67; 2,53]; p = 0,439). (siehe Seite 6 der TG)</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Für den Großteil der Patientinnen in Studie 19 wurde ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert (97,3 % im Interventionsarm vs. 93,5 % im Vergleichsarm).</p> <p>Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 traten unter Behandlung mit Olaparib bei 39,2 % der Patientinnen, im Vergleich zu 17,7 % der Patientinnen unter Behandlung mit Placebo, auf. Der Unterschied zwischen den Studienarmen ist zwar statistisch signifikant (RR: 2,21; 95 %-KI: [1,20; 4,05]; p = 0,010), vor dem Hintergrund unterschiedlicher Therapiedauern (mittlere Behandlungszeit unter Olaparib: 511,6 Tage, unter Placebo: 210,1 Tage) jedoch nur eingeschränkt interpretierbar.</p> <p>Hinsichtlich der Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Olaparib und Placebo vor. (siehe Seite 6 der TG)</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>Tabelle 6: Mittlere Behandlungsdauer der Patientinnen der Studie 19</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">Gesamtstudienpopulation (N = 265)</th> <th colspan="2">Zulassungspopulation BRCAm (N = 136)</th> </tr> <tr> <th>Mittlere Gesamtbehandlungszeit (in Tagen)</th> <th>Olaparib (n=136) n (%)</th> <th>Placebo (n=128) n (%)</th> <th>Olaparib (n=74) n (%)</th> <th>Placebo (n=62) n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zum Zeitpunkt der OS- / Safety-Interims Analysis (DCO 26.11.2012)¹ (2)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">Mittelwert (SD)</td> <td>444,7 (399,64)</td> <td>203,1 (210,60)</td> <td>505,4 (424,79)</td> <td>231,5 (273,54)</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">Median (min-max)</td> <td>263,5 (3-1349)</td> <td>141,0 (34-1293)</td> <td>337,0 (8-1331)</td> <td>139,5 (34-1293)</td> </tr> <tr> <td>Zum Zeitpunkt des 4 Months Safety Update (DCO 31.01.2014) – aktuellste Safety Daten² (33)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">Mittelwert (SD)</td> <td>511,6 (530,26)</td> <td>210,1 (246,65)</td> <td>581,8 (557,50)</td> <td>245,7 (328,96)</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">Median (min-max)</td> <td>263,5 (3-1780)</td> <td>141,0 (34-1724)</td> <td>337,0 (8-1759)</td> <td>139,5 (34-1724)</td> </tr> </tbody> </table>		Gesamtstudienpopulation (N = 265)		Zulassungspopulation BRCAm (N = 136)		Mittlere Gesamtbehandlungszeit (in Tagen)	Olaparib (n=136) n (%)	Placebo (n=128) n (%)	Olaparib (n=74) n (%)	Placebo (n=62) n (%)	Zum Zeitpunkt der OS- / Safety-Interims Analysis (DCO 26.11.2012) ¹ (2)					Mittelwert (SD)	444,7 (399,64)	203,1 (210,60)	505,4 (424,79)	231,5 (273,54)	Median (min-max)	263,5 (3-1349)	141,0 (34-1293)	337,0 (8-1331)	139,5 (34-1293)	Zum Zeitpunkt des 4 Months Safety Update (DCO 31.01.2014) – aktuellste Safety Daten ² (33)					Mittelwert (SD)	511,6 (530,26)	210,1 (246,65)	581,8 (557,50)	245,7 (328,96)	Median (min-max)	263,5 (3-1780)	141,0 (34-1724)	337,0 (8-1759)	139,5 (34-1724)	
	Gesamtstudienpopulation (N = 265)		Zulassungspopulation BRCAm (N = 136)																																							
Mittlere Gesamtbehandlungszeit (in Tagen)	Olaparib (n=136) n (%)	Placebo (n=128) n (%)	Olaparib (n=74) n (%)	Placebo (n=62) n (%)																																						
Zum Zeitpunkt der OS- / Safety-Interims Analysis (DCO 26.11.2012) ¹ (2)																																										
Mittelwert (SD)	444,7 (399,64)	203,1 (210,60)	505,4 (424,79)	231,5 (273,54)																																						
Median (min-max)	263,5 (3-1349)	141,0 (34-1293)	337,0 (8-1331)	139,5 (34-1293)																																						
Zum Zeitpunkt des 4 Months Safety Update (DCO 31.01.2014) – aktuellste Safety Daten ² (33)																																										
Mittelwert (SD)	511,6 (530,26)	210,1 (246,65)	581,8 (557,50)	245,7 (328,96)																																						
Median (min-max)	263,5 (3-1780)	141,0 (34-1724)	337,0 (8-1759)	139,5 (34-1724)																																						

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>S 47-55, Tabelle 15</p> <p>S 57 (ab Z 12ff) - 58</p> <p>S 67 - 75</p> <p>S 88 (ab Z 29ff) - 89</p> <p>S 93, Tabelle 26</p>	<p>AstraZeneca stimmt generell mit dem G-BA überein, dass die Erhebung der Lebensqualität über den Zeitpunkt des Progresses hinaus einen deutlichen und wohl positiven Informationsgewinn erbracht und damit ein umfassenderes Bild generiert hätte (Abschnitt 2.5.3, Tabelle 15, S. 50). Dennoch sind die erhobenen Daten zur Lebensqualität mittels des FACT-O Fragebogens in der Behandlungsphase bis zum ersten Datenschnitt (30.06.2010) sachgerecht erhoben worden und liefern für den Beobachtungszeitraum wichtige Ergebnisse. Die Fragebögen wurden zur Baseline und fortlaufend in der Behandlungsphase alle 28 Tage bis zum Absetzen der Studientherapie dokumentiert. Die Rücklaufquote der FACT-O Fragebögen war in der BRCAm-Zielpopulation durchschnittlich über alle Erfassungszeitpunkte sehr hoch - im Olaparib-Arm 87,5 % und im Placebo-Arm 82,6 %.</p> <p>Diese Erläuterungen stellen eine weitere Reflexion der Ergebnisse zu Unerwünschten Ereignissen und der Lebensqualität auf die besonderen Gegebenheiten einer Erhaltungstherapie beim rezidivierten Ovariakarzinom dar. Die Mittelwerte aller Subskalen waren entsprechend einer guten Lebensqualität hoch und blieben über den gesamten Beobachtungszeitraum weitestgehend stabil auf diesem Niveau. Zusammenfassend geht aus den Daten hervor, dass unter der Olaparib-Therapie die Lebensqualität der Patientinnen auf einem guten Level stabil erhalten blieb.</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><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Das Nebenwirkungsprofil ist in der Gesamtheit nicht unterschiedlich gegenüber „Beobachtung“ und wirkt sich nicht negativ auf die Lebensqualität aus. Diese Tatsache an sich stellt einen Nutzen dar, besonders auch in Anbetracht der deutlich positiven Wirksamkeit mit der zeitlichen Verzögerung eines weiteren Progresses und der Notwendigkeit für Folgetherapien sowie den Ergebnissen zum OS.</p>	
	<p>Bewertung Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</p> <p>Das IQWiG beurteilt zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für die Behandlung mit Olaparib: <i>„Für die Behandlung mit Olaparib ist laut Fachinformation zusätzlich der Nachweis einer BRCA-Mutation (Keimbahn oder Tumor) durch ein erfahrenes Labor mittels einer validierten Testmethode erforderlich. Die dafür anfallenden Kosten berücksichtigt der pU nicht, da diese vor Behandlungsbeginn anfallen und somit nicht den Therapiekosten zuzurechnen seien. Diese Argumentation ist nicht nachvollziehbar.“</i> (34)</p> <p>Das IQWiG zitiert in seiner Bewertung jedoch nicht die weitere und relevantere Begründung aus dem Dossier, weshalb Kosten für die Mutationsanalyse von BRCA1 und BRCA2 nicht den Jahrestherapiekosten des Arzneimittels zuzuschlagen sind. Nämlich, dass eine entsprechende Testung nicht regelhaften Unterschiedes zwischen</p>	<p>Zu: „Bewertung Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen“</p> <p><u>Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen</u></p> <p>Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.</p> <p>Der BRCA-Mutationsstatus wird vom G-BA im vorliegenden An-</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>dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist, da in der zu bewertenden Indikation für eine qualitätsgesicherte Anwendung für die Therapieoptionen ein genetisches Testergebnis vorliegen muss [vgl. Modul 3 Dossier Olaparib (8)]. Diese Bewertung ist in Übereinstimmung mit anderen Nutzenbewertungsverfahren von Arzneimitteln mit notwendiger begleitender molekulargenetischer Diagnostik. Darin führt der G-BA aus, dass Kosten für Mutationstestungen nicht zu berücksichtigen sind, da angenommen wird, dass sowohl behandelte Patienten mit der zu bewertenden Substanz, als auch jene der zVT einmalig zu testen seien (35, 36). Dies gilt auch, wenn für die zVT keine Testung nach Fachinformation gefordert ist.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Kosten der Mutationsanalyse im BRCA1-Gen (EBM-Ziffer 11440) in Höhe von 2095,86 € und bei nicht vollständiger Beantwortung der diagnostischen Frage zusätzlich im BRCA2-Gen (EBM-Ziffer 11441) in Höhe von 2171,77 € fallen im ersten Jahr der Therapie mit Olaparib nicht zusätzlich an. Somit kommt es auch nicht zu einer Unterscheidung der Therapiekosten nach Jahren. Für die Jahrestherapiekosten zu Olaparib bleiben die Angaben des Dossiers valide und bindend.</p>	<p>wendungsgebiet als krankheitsdefinierend angesehen. Die Kosten für den Nachweis einer BRCA-Mutation wurden nicht berücksichtigt, da angenommen wird, dass Patientinnen mit rezidivierendem Ovarialkarzinom regelhaft auf ihren BRCA-Mutationsstatus getestet werden, unter anderem aufgrund dieser neuen Therapieoption.</p> <p><i>(siehe Seite 8 der TG)</i></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>Richtigstellungen zum G-BA Bericht</p> <p>Nachfolgend sollen Punkte aus dem Bericht zur Nutzenbewertung aufgegriffen werden, da diese ohne Richtigstellung nach Ansicht von AstraZeneca gegebenenfalls zu Missverständnissen führen könnten.</p>	<p>Zu „Richtigstellungen zum G-BA Bericht“</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>S 36, Z6, Tabelle 9 S 39, Tabelle 11, Fußnote 3</p>	<p><i>Randomisierung und Verblindung der Studie</i></p> <p>Der G-BA weist in seiner Nutzenbewertung darauf hin, dass in der Studie 19 eine Anzahl von 21 Patientinnen bei Randomisierung unverblindet gewesen seien.</p> <p>Zu diesem Punkt möchten wir richtigstellen, dass bei der Randomisierung in die Studie 19 die Therapie für alle randomisierten Patientinnen verblindet war.</p>	
<p>S. 22 S. 88 S. 36, Tabelle 10</p>	<p><i>Datenschnitte und Analysezeitpunkte in der Studie 19</i></p> <p>Um der Komplexität der unterschiedlichen Analysenzeitpunkte und Datenschnitte für PFS und OS Rechnung zu tragen, befindet sich in Tabelle 8 (im Anhang) eine tabellarischen Gesamtübersicht zu den Analysen der Endpunkte.</p>	
<p>S 32, Z8 ff. S 61, Tabelle 17,</p>	<p><i>Anzahl von Patientinnen mit Therapieabbruch</i></p> <p>Die Angaben im Bericht der Nutzenbewertung für die Patientenzahlen in der Gesamtstudie und den Therapiearmen, die die Studienmedikation aufgrund einer Krankheitsverschlechterung beendet</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)
Z 2,3	haben, für Patientinnen, die ihre Einwilligung zur Studie entzogen haben, sowie die Angaben zu Abbrüchen wegen UE im Olaparib-Arm weichen vom Status in den Studiendokumenten ab. Nach Überprüfung aller Angaben, möchten wir auf die Patientenzahlen in den Consort Flow Charts im Modul 4 des Nutzendossier verweisen (Anhang 4-E, S. 217-218 (9)). Die Charts zeigen für die Gesamtstudie und für die BRCAm-Zielpopulation den aktuellsten Patientenstatus unter Berücksichtigung der Informationen aus dem CSR (S. 82, Figure 2, DCO 26.11.2012 (2)) als auch den neuesten Zahlen zu Therapieabbrüchen wegen UEs aus dem 4-Month-Safety Follow up (DCO 31.01.2014 (33)).	
S 88, Z 22ff.	<p><i>Letze Safety Analyse – unterstützende Ereignisanalyse</i></p> <p>Dem Hinweis des G-BA, dass die Daten, die zur letzten Safety Analyse zum Zeitpunkt 31.01.2014 im Sinne einer unterstützenden Auswertung der Ergebnisse vom DCO 26.11.2012 hätten herangezogen werden können, kann von Seiten AstraZeneca nicht gefolgt werden.</p> <p>Die kontinuierliche Nachverfolgung und Überwachung von Sicherheitsdaten ist essentiell zur Gewährleistung der Patientensicherheit. Die Vorlage von aktualisierten Safety Daten wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens für Olaparib durchgeführt und den Zulassungsbehörden vorgelegt.</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>Die Safety-Analyse berücksichtigt nur Patientinnen, die unter Studientherapie sind, da die Erfassung von UEs während der Behandlungsphase mit Olaparib/Placebo und innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Einnahme erfolgt. Für Ereignisdaten müsste der Patientenstatus jedoch in der Nachbeobachtung erfasst werden, also nach Absetzen der Studientherapie und somit außerhalb des UE-Beobachtungszeitraumes. Zum Safety Cut-Off am 31.01.2014 wurde eine gezielte Erfassung und Verifizierung von Mortalitätsdaten nicht durchgeführt. Eine Analyse zur Mortalität in der Safety-Patientenpopulation wäre per se nicht möglich gewesen. Darüber hinaus hätte die Durchführung einer weiteren Interim-Analyse zum Gesamtüberleben einer Absprache mit den Zulassungsbehörden bedurft und hätte auch per Protokoll/SAP vorab definiert werden müssen.</p>	
<p>S 43, Z 1 S 44, Z 19</p>	<p><i>Dokumentation von Tumoruntersuchungen / RECIST-Progression</i></p> <p>Die im Bericht zur Nutzenbewertung beschriebene Situation, dass Ergebnisse einer außerhalb des Visitschemas durchgeführten Tumoruntersuchung, erst beim nächsten regulären Messzeitpunkt aufgenommen wurden, soll hier klargestellt werden. Denn ein solches Vorgehen stimmt nicht mit den Vorgaben des Studienprotokolls und der Durchführung der Studie überein.</p> <p>In der Studie 19 wurde jede Tumoruntersuchung, ganz unabhängig</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>davon, ob es eine regulär geplante oder ungeplante Untersuchung war, sowie jede radiologisch bestätigte RECIST-Tumorprogression grundsätzlich mit dem aktuellen Untersuchungsdatum dokumentiert.</p> <p>Das Protokoll definiert (CSP S. 85 (37)), dass für die Analyse des PFS das jeweils aktuelle Datum verwendet wird, an dem eine objektiv bestätigte Progression entsprechend RECIST 1.01 festgestellt wurde, unabhängig davon</p> <ul style="list-style-type: none"> - ob die Studientherapie zuvor abgesetzt wurde, - ob eine andere Krebstherapie begonnen wurde, - ob die Progression zwischen zwei geplanten Studienvisiten festgestellt wurde oder - ob vorherige Visiten wegen partiell oder vollständig fehlender Tumoruntersuchungen nicht evaluierbar waren. <p>Wenn radiologische Untersuchungen an mehreren Tagen durchgeführt wurden, wird für die Analyse das früheste Datum verwendet, unabhängig davon, ob die Zielläsionen, Nicht-Zielläsionen oder neue Läsionen zur Progression geführt haben.</p>	
S 52, Z 18 ff.	<p><i>Anzahl Items FACT-O Fragebogen</i></p> <p>Wie vom G-BA im Bericht angemerkt, möchte AstraZeneca bestäti-</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)
	gen, dass es eine Inkonsistenz zwischen CSP (S. 88 (37)) und SAP (S. 20 (38)) zur Anzahl der Items im FACT-O Fragebogen gab. Wie vom G-BA antizipiert wurden 8 Items des FACT-O verwendet und das Item GP2 („I have nausea“) erhoben.	
S 67, Z 32 ff.	<i>Rücklaufquoten FACT-O Fragebogen</i> Die im Dossier berichteten Rücklaufquoten zu FACT-O beziehen sich auf die nutzenbewertungsrelevante Zielpopulation und sind in der präsentierten Form korrekt. Die Angaben im CSR zu Rücklaufquoten des FACT-O (S.425f (2)), welche durch den G-BA im Bericht zitiert wurden, beziehen sich jedoch auf die Gesamtpopulation der Studie.	
S 47, Z41 ff. S 48, Z1 ff. S 67, Z6 ff.	<i>Erhebungsfrequenz FACT-O Fragebogen</i> Die in der Nutzenbewertung beschriebene Frequenz zur Erhebung von Lebensqualitätsdaten am Ende jedes dritten Zyklus bis Woche 60 und danach alle 24 Wochen bzw. im dreimonatlichen Abstand entspricht nicht den Vorgaben des Studienprotokolls. In der Studie 19 wurde der FACT-O Fragebogen zu Studienbeginn (Baseline) und nach Randomisierung alle 4 Wochen bei den Studienvisiten bis zum Absetzen der Studientherapie (Discontinuation) erhoben (CSP S. 35-36, 73 (2)). Falls eine Patientin vor Krankheitsprogres-	

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)
	sion die Studientherapie abgesetzt hat, sollte der FACT-O bis zur Progression weiter erhoben werden (CSP S. 37 (37)).	

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency. CHMP assessment report Lynparza. 2014. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003726/WC500180154.pdf.
2. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Phase II randomised, double blind, multicentre study to assess the efficacy of AZD2281 in the treatment of patients with platinum sensitive serous ovarian cancer following treatment with two or more platinum containing regimens - Clinical Study Report. D0810C00019 Clinical Study Report. 3 ed2013.
3. Hess LM, Rong N, Monahan PO, Gupta P, Thomaskutty C, Matei D. Continued chemotherapy after complete response to primary therapy among women with advanced ovarian cancer. *Cancer*. 2010;116(22):5251-60.
4. Mahner S, Trillsch F, Harter P, Hilpert F, Pfisterer J, Du Bois A, et al. Moderne Therapieoptionen beim Ovarialkarzinom. 2013. Available from: http://cme.medlearning.de/onkologie_heute/ovarialkarzinom/pdf/CME_gesamt.pdf.
5. Broglio KR, Berry DA. Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009 Dec 2;101(23):1642-9. PubMed PMID: 19903805. Epub 2009/11/12. eng.
6. Oza AM, Castonguay V, Tsoref D, Diaz-Padilla I, Karakasis K, Mackay H, et al. Progression-free survival in advanced ovarian cancer: a Canadian review and expert panel perspective. *Current oncology (Toronto, Ont)*. 2011 Oct;18 Suppl 2:S20-7. PubMed PMID: 21969808. Pubmed Central PMCID: PMC3176906. Epub 2011/10/06. eng.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Olaparib 2015. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-868/2015-08-28_Nutzenbewertung%20G-BA_Olaparib.pdf.
8. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Olaparib (Lynparza™). Modul 3A. 2015. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-866/2015-05-28_Modul3A_Olaparib.pdf.
9. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Olaparib (Lynparza™). Modul 4A. 2015. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-867/2015-05-28_Modul4A_Olaparib.pdf.
10. Matulonis UA, Oza AM, Ho TW, Ledermann JA. Intermediate clinical endpoints: a bridge between progression-free survival and overall survival in ovarian cancer trials. *Cancer*. 2015 Jun 1;121(11):1737-46. PubMed PMID: 25336142. Epub 2014/10/23. eng.
11. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2012; (EMA/CHMP/205/95). Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf.
12. Friedlander M, Trimble E, Tinker A, Alberts D, Avall-Lundqvist E, Brady M, et al. Clinical trials in recurrent ovarian cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2011 May;21(4):771-5. PubMed PMID: 21543939. Epub 2011/05/06. eng.
13. Stuart GC, Kitchener H, Bacon M, Du Bois A, Friedlander M, Ledermann J, et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2011;21(4):750-5.

14. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. 2012. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500137129.
15. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *The New England journal of medicine*. 2012 Apr 12;366(15):1382-92. PubMed PMID: 22452356.
16. Thigpen JT. Contemporary phase III clinical trial endpoints in advanced ovarian cancer: assessing the pros and cons of objective response rate, progression-free survival, and overall survival. *Gynecologic oncology*. 2015;136:121-9.
17. Cancer Australia. Follow up of women with epithelial ovarian cancer. A Clinical Practice Guideline Developed by Cancer Australia.2011. Available from: http://guidelines.canceraustralia.gov.au/guidelines/guideline_9.pdf.
18. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi24-32. PubMed PMID: 24078660. Epub 2013/10/23. eng.
19. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 1.1 AWMF-Registernummer: 032/035OL2013 08.01.2015. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-035OLI_Maligne_Ovarialtumoren_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-06_1.pdf.
20. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). Patientenleitlinie Eierstockkrebs - Ein Ratgeber für Patientinnen. 2014. Available from: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdowloader/Patientenleitlinie_Eierstockkrebs.pdf.
21. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 1.2015. 2015. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf.
22. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of epithelial ovarian cancer. A national clinical guideline. 2013 08.01.2015; (135). Available from: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign135.pdf>.
23. Rustin GJS, van der Burg MEL, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *The Lancet*. 2010 376(9747):1155-63.
24. Arriba LN, Fader AN, Frasure HE, von Gruenigen VE. A review of issues surrounding quality of life among women with ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2010 Nov;119(2):390-6. PubMed PMID: 20594586. Epub 2010/07/03. eng.
25. Ferrell B, Smith SL, Cullinane CA, Melancon C. Psychological well being and quality of life in ovarian cancer survivors. *Cancer*. 2003 Sep 1;98(5):1061-71. PubMed PMID: 12942576. Epub 2003/08/28. eng.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 Absatz 4 gemäß § 137 f Absatz 2 SGB V. Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Brustkrebs. 2005. Available from: <https://www.g-ba.de/downloads/39-261-213/2005-06-21-dmp-Brustkrebs.pdf>.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pixantron. 2013. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1712/2013-05-16_AM-RL-XII_Pixantron_BAnz.pdf.

28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V –Trastuzumab Emtansin. 2014. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2008/2014-06-19_AM-RL-XII_Trastuzumab-Emtansin_2014-01-01-D-084_BAnz.pdf.

29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGBV –Idelalisib. 2015. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2210/2015-03-19_AM-RL-XII_Idelalisib_2014-10-01-D-135_BAnz.pdf.

30. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Olaparib (Lynparza™). Modul 2. 2015. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-865/2015-05-28_Modul2_Olaparib.pdf.

31. Rustin GJ. What surveillance plan should be advised for patients in remission after completion of first-line therapy for advanced ovarian cancer? International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2010 Oct;20(11 Suppl 2):S27-8. PubMed PMID: 20975357. Epub 2010/11/05. eng.

32. Rustin GJ. Follow-up with CA125 after primary therapy of advanced ovarian cancer has major implications for treatment outcome and trial performances and should not be routinely performed. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2011 Dec;22 Suppl 8:viii45-viii8. PubMed PMID: 22180399. Epub 2011/12/30. eng.

33. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. 4-Month Safety Update - Olaparib Monotherapy as Maintenance Treatment of Patients with Platinum-Sensitive Relapsed BRCA Mutated Ovarian Cancer. 2014.

34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Olaparib - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V 2015. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-869/2015-08-25_Bewertung%20der%20Therapiekosten%20und%20Patientenzahlen%20IQWiG.pdf.

35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib. 2013. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2301/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_TrG.pdf.

36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vemurafenib. 2014. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2713/2014-03-06_AM-RL-XII_Vemurafenib_2013-09-15-D-074_TrG.pdf.

37. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Phase II randomised, double blind, multicentre study to assess the efficacy of AZD2281 in the treatment of patients with platinum sensitive serous ovarian cancer following treatment with two or more platinum containing regimens- Revised Clinical Study Protocol. 2013.

38. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Phase II randomised, double blind, multicentre study to assess the efficacy of AZD2281 in the treatment of patients with platinum sensitive serous ovarian cancer following treatment with two or more platinum containing regimens - Documentation of Statistical Methods and Supporting Statistical Analysis. 2011.

Anhang

Tabelle 7: Patientencharakteristiken Studie 19 Gesamtpopulation und Zulassungspopulation BRCAm

Studie 19	Gesamtpopulation (N = 265)		BRCAm- Zulassungspopulation (n = 136)	
	Olaparib (N = 136)	Placebo (N = 129)	Olaparib (n = 74)	Placebo (n = 62)
<i>Alter (Jahre)</i>				
Mittelwert (SD)	58,9 (10,95)	58,5 (9,89)	57,6 (10,37)	55,5 (10,53)
Median (min - max)	58,0 (21 - 89)	59,0 (33 - 84)	57,5 (38 - 89)	55,0 (33 - 84)
<i>Ethnie (genetisch), n (%)</i>				
kaukasisch/ weiß	130 (95,6)	126 (97,7)	70 (94,6)	61 (98,4)
schwarz od. afro- amerikanisch	2 (1,5)	1 (0,8)	2 (2,7)	0 (0,0)
asiatisch	2 (1,5)	2 (1,6)	1 (1,4)	1 (1,6)
andere	2 (1,5)	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)
<i>Abstammung, n (%)</i>				
jüdisch	21 (15,4)	17 (13,2)	14 (18,9)	14 (22,6)
nicht-jüdisch	115 (84,6)	112 (86,8)	60 (81,1)	48 (77,4)
<i>ECOG-PS, n (%)</i>				
0	110 (80,9)	95 (73,6)	62 (83,8)	45 (72,6)
1	23 (16,9)	30 (23,3)	11 (14,9)	15 (24,2)
2	1 (0,7)	2 (1,6)	0	1 (1,6)
unbekannt	2 (1,5)	2 (1,6)	1 (1,4)	1 (1,6)
<i>Behandlungen vor Studienbeginn (%)</i>				
Chemotherapie	135 (99,3)	129 (100,0)	74 (100,0)	62 (100,0)
Radio-therapie	9 (6,6)	9 (7,0)	7 (9,5)	6 (9,7)
Immun-/hormonale Therapie	21 (15,4)	14 (10,9)	12 (16,2)	9 (14,5)
Andere systemi- sche Krebs- therapien	5 (3,7)	11 (8,5)	2 (2,7)	6 (9,7)

Studie 19	Gesamtpopulation (N = 265)		BRCAm- Zulassungspopulation (n = 136)	
	Olaparib (N = 136)	Placebo (N = 129)	Olaparib (n = 74)	Placebo (n = 62)
<i>Chemotherapien vor Studienbeginn (%)</i>				
2	60 (44,1)	63 (48,8)	27 (36,5)	28 (45,2)
≥ 3	76 (55,9)	66 (51,2)	47 (63,5)	34 (54,8)
Mittelwert (SD)	3,0 (1,42)	3,0 (1,29)	3,2 (1,58)	3,0 (1,20)
<i>Platin-haltige Chemo-therapien vor Studienbeginn (%)</i>				
≤ 2	76 (55,9)	84 (65,1)	38 (51,4)	41 (66,1)
≥ 3	60 (44,1)	45 (34,9)	36 (48,6)	21 (33,9)
Mittelwert (SD)	2,6 (0,92)	2,6 (0,95)	2,7 (1,01)	2,5 (0,78)
<i>Zeit vom Ende der letzten platin- haltigen Chemo- therapie bis zur Randomisierung (in Tagen)</i>				
Mittelwert (SD)	43,1 (43,94)	40,0 (11,17)	45,1 (58,01)	41,3 (11,58)
Median (min - max)	39,0 (15 - 517)	41,0 (14 - 70)	39,0 (15 - 517)	43,0 (16 - 70)
<i>Zeit von der letzten Progression bis zur Randomisierung (in Tagen)</i>				
Mittelwert (SD)	213,9 (110,85)	218,2 (116,46)	202,0 (63,88)	218 (72,21)
<i>Objektives Anspre- chen auf die letzte platinhaltige Che- motherapie vor Randomisierung, n (%)</i>				
PR	79 (58,1)	66 (51,2)	38 (51,4)	28 (45,2)
CR	57 (41,9)	63 (48,8)	36 (48,6)	34 (54,8)

Studie 19	Gesamtpopulation (N = 265)		BRCAm- Zulassungspopulation (n = 136)	
	Olaparib (N = 136)	Placebo (N = 129)	Olaparib (n = 74)	Placebo (n = 62)
<i>Platin-sensitivität, n (%)</i>				
> 6 und ≤ 12 Monate	53 (39,0)	54 (41,9)	28 (37,8)	26 (41,9)
> 12 Monate	83 (61,0)	75 (58,1)	46 (62,2)	36 (58,1)
<i>Primäre Tumorlokalisation, n (%)</i>				
Ovarial-karzinom	119 (87,5)	109 (84,5)	65 (87,8)	54 (87,1)
Eileiter-karzinom	3 (2,2)	3 (2,3)	1 (1,4)	2 (3,2)
primäres Peritoneal-karzinom	14 (10,3)	16 (12,4)	8 (10,8)	6 (9,7)
andere	0	1 (0,8)	0	0
<i>Tumordifferenzierungsgrad, n (%)</i>				
G1 (gut differenziert)	0	0	0	0
G2 (mäßig differenziert)	36 (26,5)	34 (26,4)	17 (23,0)	15 (24,2)
G3 (gering differenziert)	97 (71,3)	89 (69,0)	55 (74,3)	46 (74,2)
G4 (undifferenziert)	2 (1,5)	4 (3,1)	1 (1,4)	0
GX (nicht bewertbar)	1 (0,7)	2 (1,6)	1 (1,4)	1 (1,6)
<i>FACT-O-Gesamtscore)</i>				
Mittelwert (SD)	121,90 (17,3)	119,73 (17,4)	118,92 (18,13)	115,87 (18,93)
Median	123,3	122,0	117,0	118,2
min - max	80,0 -156	76,0 - 155	80 – 153	76 – 155
Verfügbare Fälle, n	114	111	63	53

Tabelle 8: Übersicht der Analysen in der Studie 19 für die Gesamtstudienpopulation und BRCAm-Zielpopulation

Analyse Endpunkt	Gesamtstudie (N = 265)		BRCAm Subgruppe (N = 136)
	Geplant	Durchgeführt	Durchgeführt
PFS (Primärer Endpunkt) ¹	bei ca. 137 Ereignissen	DCO 30.06.2010 153 Ereignisse	DCO 30.06.2010 72 Ereignisse
TFST	Zum Zeitpunkt Interim OS-Analyse	DCO 26.11.2012	DCO 26.11.2012
TSST	Zum Zeitpunkt Interim OS-Analyse	DCO 26.11.2012	DCO 26.11.2012
Gesamtüberleben Initiale Analyse	bei ca. 100 (40%) Todesfällen	DCO Dez 2011 101 (38%)Todesfälle	Keine Analyse
Gesamtüberleben Interim Analyse	bei ca. 159 (60%) Todesfällen	DCO 26.11.2012 154 (58%) Todesfälle	DCO 26.11.2012 71 Todesfälle (52%)
Gesamtüberleben Finale Analyse	bei ca. 222 (85%) Todesfällen	noch nicht durchgeführt	noch nicht durchgeführt
Lebensqualität	Zum Zeitpunkt PFS-Analyse	DCO 30.06.2010	DCO 30.06.2010
Sicherheitsdaten 4-Month-Safety-Update 2014 (letzte Analyse) ²	bei jedem Datenschnitt	DCO 30.06.2010 DCO 26.11.2012 Zuletzt ² DCO 31.01.2014 DCO 01.05.2014	DCO 30.06.2010 DCO 26.11.2012 Zuletzt ² DCO 31.01.2014 DCO 01.05.2014

¹ Zum Zeitpunkt der PFS Auswertung, war der Endpunkt OS noch nicht auswertbar, da das mediane Überleben nicht erreicht war.

² Das 4-Month-Safety-Update (Dokumentdatum 16.05.2014) präsentiert den aktuellsten Stand der Sicherheitsdaten. In diesem Dokument werden die Sicherheitsdaten für mehrere laufende klinische Studien u.a. die Studie 19 zum Datenschnitt 31.01.2014 präsentiert. Darüber hinaus werden Daten zu schwerwiegenden UEs, welche in einer studienübergreifenden Patientensicherheit-Datenbank gesammelt werden, zum Stand vom 01.05.2014 präsentiert.

Für die Studie 19 wurden keine Analysen zum DCO 05.12.2014 durchgeführt.

5.2 Stellungnahme der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	<< 21.09.2015 >>
Stellungnahme zu	<< Olaparib/ Lynparza™ >> (Vorgangsnummer 2015-06-01-D-166)
Stellungnahme von	<< <i>medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Adhärenz</p> <p>Die tägliche Dosierung von Olaparib ist 2x 400 mg. Das bedeutet die Patientin schluckt insgesamt 16 Kapseln am Tag. Wie wird gewährleistet, dass die Patientinnen adhären sind? [1]</p>	<p>Zu: „Adhärenz“</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, es ergeben sich jedoch keine Konsequenzen für die vorliegende Nutzenbewertung.</p>
<p>Welche Maßnahmen werden ergriffen, den Patienten und deren Angehörigen über mögliche Keimbahnmutationen aufzuklären?</p> <p>Damit allerdings der Patient und auch dessen Angehörige in die Lage versetzt werden, aktiv zu handeln, muss der Patient, dessen Tumorgeewebe untersucht werden soll, umfassend über die Tragweite der Tumordiagnostik aufgeklärt werden. Bei der Tumordiagnostik wird auf Mutationen im Tumor generell untersucht, also somatische Mutationen und Keimbahnmutationen zusammen, eine Unterscheidung ist dabei nicht möglich. Eine umfangreiche Aufklärung des Patienten über die Tragweite einer Untersuchung, sobald eine Diagnostik eingesetzt wird, die u.a. Keimbahnmutationen detektieren kann. Dazu gehören eine Aufklärung über das mögliche Vorhandensein und die Bedeutung von Keimbahnmutationen für den Patienten als auch seine Angehörigen. Geschieht dieses nicht, so wird dem Patienten eine informierte Entscheidung, sowie dessen Angehörigen potentiell eine risikoadaptierte Beratung und Prävention vorenthalten.</p>	<p>Zu: „Welche Maßnahmen werden ergriffen, den Patienten und deren Angehörigen über mögliche Keimbahnmutationen aufzuklären?“</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, es ergeben sich jedoch keine Konsequenzen für die vorliegende Nutzenbewertung.</p>
<p>Analysekosten der BRCA-Analyse</p> <p>Zurzeit ist die Übernahme der Analysekosten durch die Kostenträger</p>	<p>Zu: „Analysekosten der BRCA-Analyse“</p> <p><u>Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen</u></p> <p>Der BRCA-Mutationsstatus wird vom G-BA im vorliegenden Anwen-</p>

Stellungnehmer: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nicht abschließend geklärt. Da es sich bei der BRCA-Analyse zur Therapieplanung um einen Pflichttest handelt, haben gesetzlich versicherte Patientinnen aufgrund der Vorgeiflichkeit des Arzneimittelrechts bereits mit Zulassung des entsprechenden Medikaments einen Rechtsanspruch auf die Testung. Allerdings liegen zwischen Rechtsanspruch und der Abrechnungsfähigkeit im EBM von „Companion-diagnostic“-Leistungen oft Jahre, da dem Bewertungsausschuss, dem die Ausgestaltung des EBM obliegt, für die Schaffung einer entsprechenden Gebührenordnungsposition bisher keine Frist gesetzt ist.</p>	<p>dungsgebiet als krankheitsdefinierend angesehen. Die Kosten für den Nachweis einer BRCA-Mutation wurden nicht berücksichtigt, da angenommen wird, dass Patientinnen mit rezidivierendem Ovarialkarzinom regelhaft auf ihren BRCA-Mutationsstatus getestet werden, unter anderem aufgrund dieser neuen Therapieoption.</p> <p><i>(siehe Seite 8 der TG)</i></p>
<p>Screening aller Patientinnen</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer führt aus, dass der Anteil der Patientinnen mit BRCA-Mutationen zwischen 38 % und 51 % liegt. Das bedeutet, dass etwa 50% der Patientinnen umsonst getestet werden. Sind diese Kosten bei Berechnung der Jahrestherapiekosten mit zu berücksichtigen? [2]</p>	<p>Zu: „Screening aller Patientinnen“</p> <p>Siehe Ausführungen zu „Analysekosten der BRCA-Analyse“.</p>
<p>Sind flächendeckende BRCA Testungen in Deutschland zeitnah durchführbar? Sind die durchgeführten Methoden sensitiv und selektiv?</p> <p>Die Pathologie hat in den vergangenen Jahren eine Vielzahl von Mutationanalysen am FPE-Gewebe etabliert. Da im Gegensatz zu den bisherigen molekularen Analysen, wie z. B. der Testung auf aktivierende Mutationen im EGFR-Gen beim Lungenkarzinom, bei der BRCA1/2-Testung nicht nur auf häufig vorkommende sog. „Hotspot“-Mutationen fokussiert werden kann, erfordert eine material- und ressourcenschonende sowie zeitnahe Analyse der beiden kompletten großen Gene (zusammen ca. 20 kb) zwingend den Einsatz von »Next-Generation“-</p>	<p>Zu: „Sind flächendeckende BRCA Testungen in Deutschland zeitnah durchführbar? Sind die durchgeführten Methoden sensitiv und selektiv?“</p> <p><u>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</u></p> <p>Vor Behandlungsbeginn mit Olaparib muss bei den Patientinnen der Nachweis über eine Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (breast cancer susceptibility gene, BRCA)-Mutation (Keimbahn oder Tumor) erbracht worden sein. Der BRCA-Mutationsstatus sollte von einem erfahrenen Labor mittels einer validierten Testmethode festgestellt werden.</p> <p><i>(siehe Seite 7 der TG)</i></p>

Stellungnehmer: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sequenzierungsmethoden (NGS). Die Verwendung von klassischen Mutationsanalysen wie z. B. der Sanger-Sequenzierung ist aus mehrfacher Hinsicht nicht tragfähig. Die Kosten einer solchen Analytik sind hoch. Die Restriktionen im Materialbereich sind (DNA-Degradation und g Ausgangsmenge) nur partiell lösbar. Zudem dauert die Sanger Sequenzierung deutlich länger (mehrere Wochen). Um eine flächendeckende und qualitätsgesicherte BRCA 1/2-Testung beim serösen „High-grade“-Ovarialkarzinom in Deutschland durchzuführen, ist rasch die NGS Sequenzierungsmethode zu etablieren.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

[1] Fachinformation Lynparza™

[2] Nutzendossier Modul 3 des pharmazeutischen Unternehmers Vorgangsnummer 2015-06-01-D-166 vom 28. Mai 2015

5.3 Stellungnahme des Berufsverbands Niedergelassener Gynäkologischer Onkologen in Deutschland e.V.

Datum	22.09.2015
Stellungnahme zu	Olaparib
Stellungnahme von	<i>BNGO e.V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BNGO e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der BNGO e.V. möchte generell zu einem Punkt dieser ersten Nutzenbewertung beim Ovarialkarzinom Stellung nehmen, da es aus ärztlicher Sicht nicht verständlich ist, warum Ergebnisse zum Progressionsfreien Überleben (PFS) in diesem Verfahren keine Berücksichtigung finden.</p> <p>Zahlreiche Studien, die in jüngster Vergangenheit durchgeführt wurden, haben erfreulicherweise eine Erweiterung und Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten beim Ovarialkarzinom ergeben. Trotz dieser Fortschritte ist das rezidierte Ovarialkarzinom weiterhin eine tödlich verlaufende Erkrankung. Deswegen besteht auch weiterhin für die behandelnden Ärzte ein Bedarf besonders für neue Therapiekonzepte und Substanzen, um Patientinnen sowohl beim Rezidiv als auch in der Primärsituation besser behandeln zu können. Dabei geht es auch darum, die Bedürfnisse jeder einzelnen Patientin in der jeweiligen Krankheitssituation besser berücksichtigen zu können. Personalisierte Therapien haben in anderen Tumorentitäten, wie z.B. beim Mammakarzinom, bereits einen wichtigen Stellenwert. Beim Ovarialkarzinom steht diese Entwicklung noch am Anfang. Die Substanzklasse der PARP-Inhibitoren ist beim Ovarialkarzinom, die erste personalisierte Therapieoption. In Kombination mit der Testung auf eine BRCA-Mutation kann somit exakt jene Patientengruppe therapiert werden, die potentiell das beste Ansprechen zeigen wird.</p> <p>Entsprechend der Fachinformation ist die bewertete Substanz Olaparib als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene, BRCA)-mutierten (Keimbahn und/ oder somatisch) high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine platinbasierte Chemotherapie ansprechen (voll-</p>	<p>Zu: „Das Progressionsfreie Überleben stellt grundsätzlich einen klinisch wichtigen Endpunkt dar“</p> <p><u>Progressionsfreies Überleben (PFS)</u></p> <p>Der primäre Endpunkt PFS war definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder dem Tod. Eine Progression der Erkrankung wurde gemäß den RECIST -Kriterien definiert. Radiologische Untersuchungen mittels CT und MRT fanden am Ende jedes 3. Behandlungszyklus (alle 12 Wochen) bis zum Ende des 15. Zyklus statt. Danach wurden die Messabstände auf 6 Zyklen verlängert (alle 24 Wochen).</p> <p>Es war allerdings auch eine frühere, ungeplante Erfassung der Progression möglich, wenn der behandelnde Arzt eine solche für nötig hielt.</p> <p>Die Erhebung des PFS wurde zum Zeitpunkt der primären Datenanalyse eingestellt.</p> <p>Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 11,2 Monate im Interventionsarm und 4,3 Monate im Placeboarm (HR: 0,18; 95 %-KI: [0,10; 0,31]; $p < 0,001$).</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Weiterhin erfolgte die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" beim PFS nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die</p>

Stellungnehmer: BNGO e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ständiges oder partielles Ansprechen), zugelassen [Fachinformation Lynparza].</p> <p>Dies ist ein hervorzuhebender Fortschritt gegenüber den bisherigen Therapien, die zwar sehr gut etabliert sind und zu denen ein großer Erfahrungsschatz unter den behandelten Ärzten besteht, diese aber doch zumeist nach dem „Gießkannenprinzip“ angewendet werden.</p> <p>Natürlich ist das primäre Therapieziel einer jeden Krebsbehandlung, das Überleben der betroffenen Patientinnen und Patienten zu verlängern. Und ohne, dass wichtige vergleichende Studien in dieser Indikation positive OS Ergebnisse gezeigt hätten, sehen wir beim Ovarialkarzinom über die letzten Jahre dennoch generell eine Verbesserung des Gesamtüberlebens der Patientinnen. Dies bleibt unbestritten positiv festzuhalten. Jedoch infolge der Erweiterung des Wissens zur Tumorbiologie, zu histologischen und molekularen Subgruppen wird es aber zunehmend notwendig, dass Auswahl und Bewertung von Endpunkten in klinischen Studien beim Ovarialkarzinom adaptiert erfolgen müssen [Herzog TJ <i>et al.</i> 2014].</p> <p>Warum ist damit das Progressionsfreie Überleben nun ein wichtiger und klinisch relevanter Endpunkt in Studien beim Ovarialkarzinom?</p> <ul style="list-style-type: none">• Das PFS ist wissenschaftlich, die geeignetste Methode, um den Effekt einer medikamentösen Therapie untersuchen zu können. Die Zulassungsbehörden akzeptieren PFS als primären Endpunkt für pivotale Studien und viele Therapien für das Ovarialkarzinom wurden mit einem PFS Vorteil zugelassen.• Beim rezidierten Ovarialkarzinom handelt es sich um ein Erkrankungstadium, in dem eine Heilung nicht mehr möglich ist. Unabhängig vom Einsatz der Therapien, die die Patientin im Weiteren erhält, verstirbt sie in der Regel an ihrer Tumorerkrankung.	<p>Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p><i>(siehe Seite 5 der TG)</i></p> <p><u>Zeit bis zum ersten klinisch bestätigten Progress (TFST)</u></p> <p>Der Endpunkt TFST ist definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten Krebstherapie, die auf den Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation folgt, oder dem Tod.</p> <p>Die TFST erfasst den Zeitpunkt, ab dem der behandelnde Arzt und die Patientin den Progress und die Krankheitssituation als derart klinisch relevant einstufen, dass eine Folgetherapie eingeleitet werden muss. Kriterien zur Operationalisierung des Zeitpunktes, an dem eine Folgetherapie eingeleitet wurde, sind vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorab definiert und auch nicht empirisch erfasst worden. Zusätzlich lagen Mängel bei der Datenerhebung zu den Folgetherapien vor.</p> <p>Die TFST wird deshalb vom G-BA nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.</p> <p><i>(siehe Seite 5 der TG)</i></p>

Stellungnehmer: BNGO e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kung. Daher ist zu diesem Zeitpunkt das Ziel des behandelnden Arztes, einen möglichst langen Zeitraum ohne Auftreten eines Rezidivs für die Patientin zu ermöglichen. Und genau dieses Therapieziel wird mit dem PFS abgebildet.</p> <p>Die Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) hat bei ihrer letzten Konsensuskonferenz 2010 die Thematik von Endpunkten in klinischen Studien beim Ovarialkarzinom behandelt. Es bestand dabei einheitlicher Konsens darüber, dass das Progressionsfreie Überleben grundsätzlich einen klinisch wichtigen Endpunkt darstellt. In Phase-II werden entsprechend der GCIG das PFS oder das objektive Ansprechen (nach RECIST-Kriterien) als sinnvolle Hauptendpunkte angesehen. Phase-III Studien sollten neben PFS auch für das Gesamtüberleben ausreichend gewertet sein [3_Stuart GC <i>et al.</i>, 2010].</p> <p>Bei Betrachtung der Ergebnisse in der hier bewerteten Phase-II-Studie im Kontext mit anderen klinischen Studien, die zur Zulassung und neuen Standards für die Behandlung von Patientinnen mit platinsensitivem Rezidiv geführt haben [Aghajanian <i>et al.</i>, 2012; Monk <i>et al.</i>, 2010; Pujade-Lauraine <i>et al.</i>, 2010], ist die Nichtberücksichtigung der Ergebnisse zum PFS in einer Nutzenbewertung überraschend. Die genannten Gründe sind aus methodischer Sicht partiell nachvollziehbar, jedoch die abgeleitete Aussage, dass PFS nicht die Voraussetzungen der Patientenrelevanz erfüllt, ist aus Sicht von Ärzten, die Patientinnen mit Ovarialkarzinom behandeln, nicht nachvollziehbar. PFS ist ein international anerkannter und aus klinischer und Patientensicht relevanter und wichtiger Endpunkt in Studien beim Ovarialkarzinom. In einer Nutzenbewertung sollte er als solcher anerkannt und die erzielten Ergebnisse entsprechend berücksichtigt werden.</p> <p>Das Konzept der Erhaltungstherapie, mit der die zytotoxisch erreichte</p>	

Stellungnehmer: BNGO e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tumorremission erhalten und das PFS verlängert wird, ist innovativ. Das mit Olaparib erzielte Ergebnis ist im Vergleich zum gegenwärtigen Standard hochsignifikant. Mit einem medianen PFS von 11,2 Monaten unter der Erhaltungstherapie im Vergleich zum Standard von 4,3 Monaten, wird die nachfolgende Therapie hinausgezögert. Da es sich in der Regel um eine belastende Chemotherapie handelt, ist eine Verschiebung um mehrere Monate klinisch und für die Patientin absolut relevant.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1_AstraZeneca, Fachinformation Lynparza; 2015

2_Aghajanian, C., Blank, S. V., Goff, B. A., et al. 2012. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30, 2039-45.

3_Herzog, T. J., Alvarez, R. D., Secord, A., et al. 2014. SGO guidance document for clinical trial designs in ovarian cancer: A changing paradigm. *Gynecologic Oncology*, 135, 3-7.

4_Herzog, T. J., Armstrong, D. K., Brady, M. F., et al. 2014. Ovarian cancer clinical trial endpoints: Society of Gynecologic Oncology white paper. *Gynecol Oncol*, 132, 8-17.

5_Ledermann, J., Harter, P., Gourley, C., et al. 2014. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *The Lancet. Oncology*, 15, 852-61.

6_Monk, B. J., Herzog, T. J., Kaye, S. B., et al. 2010. Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28, 3107-14.

7_Pujade-Lauraine, E., Wagner, U., Aavall-Lundqvist, E., et al. 2010. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28, 3323-9.

8_Stuart, G. C., Kitchener, H., Bacon, M., et al. 2011. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*, 21, 750-5.

5.4 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

Datum	22. September
Stellungnahme zu	Olaparib
Stellungnahme von	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Das Verfahren zu Olaparib (Lynparza™) bei Patienten mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom ist das erste Verfahren in dieser Entität. Olaparib gehört zur Substanzklasse der Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP) – Inhibitoren. Olaparib ist zugelassen für die Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit rezidivierendem Ovarialkarzinom, Nachweis von BRCA1- oder BRCA2-Mutationen in Tumorgewebe oder Keimbahn <u>und</u> gutem Ansprechen auf eine Platin-haltige Chemotherapie. Olaparib hat einen Orphan-Drug-Status, eine Vergleichstherapie wurde vom G-BA nicht festgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer beantragt einen beträchtlichen Zusatznutzen. Der G-BA Bericht enthält keinen Vorschlag zur Kategorisierung des Zusatznutzens, listet aber in seiner Zusammenstellung der als bewertungsrelevant angesehen Studienergebnisse keine positiven Effekte auf. Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grundlage der Zulassung und der Nutzenbewertung ist die Auswertung einer Subpopulation von D081C00019 (Studie 19), einer randomisierten Phase-II-Studie zum Vergleich einer Erhaltungstherapie von Olaparib vs Placebo. Diese Subgruppenanalyse umfasst Patientinnen mit Nachweis einer BRCA-1- oder BRCA2-Mutation in der Keimbahn oder im Tumorgewebe. • Der Vergleich mit Placebo im Kontrollarm ist angemessen. Alternative ist eine Bevacizumab-Erhaltungstherapie nach einer Bevacizumab-haltigen Induktion im Rezidiv. • Olaparib ist ein wirksames Arzneimittel bei diesen Patientinnen. Es führt zu einer hoch signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zu einer klinisch relevanten Verlängerung der Zeit bis zur Einlei- 	<p>Zu: „1. Zusammenfassung“</p> <p><u>Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses</u></p> <p>Grundlage der Nutzenbewertung von Olaparib bilden die Ergebnisse einer auf Basis von retrospektiv durchgeführten genetischen Analysen definierten BRCAm-Teilpopulation der Phase-II-Studie D081C00019. Die limitierte Evidenzgrundlage ermöglichte keine Quantifizierung des Zusatznutzens von Olaparib.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer ist verpflichtet, der EMA weitere umfassende klinische Daten über die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels Lynparza™ aus einer laufenden Phase-III-Studie im Anwendungsgebiet (D0816C00002) bis Dezember 2018 zur Prüfung vorzulegen, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels gemäß § 35a SGB V relevant sein können. Vor diesem Hintergrund ist eine Befristung des Beschlusses gerechtfertigt. Hierfür wird eine Frist von drei Jahren (bis zum 1. Dezember 2018) als angemessen erachtet.</p> <p>Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Olaparib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Olaparib einzureichen (5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO).</p> <p><i>(siehe Seite 7 der TG)</i></p>

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tung einer erneuten Chemotherapie.</p> <ul style="list-style-type: none">• Olaparib führt nicht zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit, sie betrug in beiden Studienarmen 2,5 – 3 Jahre. Die Analyse der Überlebenszeit wird jedoch nicht unwesentlich mitbeeinflusst durch Switching vom Placebo- in den PARP-Inhibitor-Arm in einer Teilpopulation sowie durch eine nicht-standardisierte Postprogressionstherapie.• Schwere Nebenwirkungen treten unter Olaparib selten auf. <p>Eine abschließende Bewertung des Nutzens von Olaparib ist mit den vorliegenden Daten nicht möglich. Hier sind die Ergebnisse der jetzt laufenden Phase-III-Studie mit geplanten 297 Patientinnen in dieser Indikation abzuwarten.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Pro Jahr erkranken in Deutschland etwa 7.500 Frauen an einem Ovarialkarzinom [1]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 70 Jahren. Neben allgemeinen Risiken wie Übergewicht und hormonellen Faktoren ist die genetische Prädisposition relevant. Frauen mit einer hereditären BRCA-Mutation (= Keimbahnmutation) haben – je nachdem, ob eine BRCA1- oder BRCA2-Mutation vorliegt – bis zum 70. Lebensjahr ein Erkrankungsrisiko von 17 - 59% für Eierstockkrebs. Außerdem erkranken sie rund 20 Jahre früher an Krebs als Frauen ohne entsprechende genetische Belastung.</p> <p>Häufigste histologische Entität sind die serösen Karzinome, sie machen etwa 80% der Fälle aus []. In etwa 15% der epithelialen Ovarialkarzinome werden inaktivierende BRCA1- oder BRCA2-Mutationen nachgewiesen. Diese können sporadisch auftreten oder genetisch veranlagt sein. Dies erfordert besondere Aufmerksamkeit bei der Aufklärung der Patientinnen [2].</p> <p>Die Erkrankungs- und Sterberaten sind in den letzten 15 Jahren zwar langsam</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gesunken, die 5-Jahres-Überlebensrate liegt aber nur bei 42%. Nur im Stadium I ist die Therapie überwiegend kurativ, in den Stadien II – IV ist sie überwiegend palliativ.	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Standard der Therapie in den fortgeschrittenen Stadien nach der initialen Operation ist der Einsatz einer Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel. Carboplatin ist äquieffektiv zu Cisplatin, aber mit geringeren Nebenwirkungen belastet.</p> <p>Trotz leitliniengerechter Erstlinientherapie mit qualitätsgesicherter Operation und anschließender Chemotherapie entwickeln etwa 70% der Patientinnen ein Rezidiv innerhalb von 3 Jahren. Wegen der überragenden Bedeutung der Platinhaltigkeit der Chemotherapie wird das Rezidiv nach dem primären Ansprechen auf Platin klassifiziert. Als platinsensitiv sind Ovarialkarzinome definiert, die primär auf eine platinhaltige Chemotherapie ansprechen und frühestens nach 6 Monaten rezidivieren. Als platinresistent sind Rezidive innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der Chemotherapie definiert [AGO, Leitlinienprogramm Onkologie]. Eine weitere Differenzierung dieser Klassifikation beinhaltet Definitionen für das platinrefraktäre und das partiell platinsensitive Ovarialkarzinom [3].</p> <p>Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt bei platinsensitivem Rezidiv eine der folgenden Therapien</p> <ul style="list-style-type: none">- Carboplatin/Gemcitabin/Bevacizumab- Carboplatin/pegyliertes liposomales Doxorubicin- Carboplatin/Paclitaxel	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>- Carboplatin/Gemcitabin</p> <p>Bevacizumab ist der einzige, neu zugelassene, monoklonale Antikörper der letzten Jahre für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom. Er führt bei Patientinnen im ersten Rezidiv zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Bei einer Hochrisikogruppe führt er in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zu signifikanter Verlängerung des Gesamtüberlebens [4]. Das einzige, neu zugelassene Zytostatikum im vergangenen Jahrzehnt ist Trabectedin für das mit Platin vorbehandelte, rezidierte, epitheliale Ovarialkarzinom [5].</p> <p>Olaparib gehört zu den PARP-Inhibitoren. Diese neue Substanzklasse Bevacizumab ist das einzige, zugelassene Arzneimittel der letzten Jahre für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom. Es führt bei Patientinnen im ersten Rezidiv zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens [6].</p> <p>Olaparib ist ein PARP-Inhibitor. Seine Wirksamkeit beim rezidierten Ovarialkarzinom und Nachweis von BRCA1-/BRCA2-Mutationen wurde 2010 publiziert [7]. In einer multizentrischen Phase-II-Studie erzielte Olaparib eine Remissionsrate von 33% (11/33 Patientinnen). Daten einer nachfolgenden, multizentrischen, randomisierten Phase-II-Studie sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Dort ist auch die separate Auswertung von Patienten mit BRCA-Mutationen dargestellt, die zur Zulassung durch die EMA führte.</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
<p>Tabelle 1: Olaparib bei Patientinnen mit fortgeschrittenem, mäßig bis undifferenziertem, serösem Ovarialkarzinom nach erneutem Ansprechen auf eine platinhaltige Chemotherapie</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studienname / Erstautor / Jahr</th> <th>Patienten</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>PFÜ² (HR³)</th> <th>ÜLZ⁴ (HR³)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ledermann [8]</td> <td>alle</td> <td>Placebo</td> <td>Olaparib</td> <td>265</td> <td>4,8 vs 8,4 0,35⁸ p < 0,001</td> <td>0,94 n. s.⁹</td> </tr> <tr> <td>Ledermann [9]</td> <td>BRCA1- oder BRCA2- Mutation</td> <td>Placebo</td> <td>Olaparib</td> <td>136</td> <td>4,3 vs 11,2 0,18 p < 0,0001</td> <td>31,9 vs 34,9 0,73 p = 0,039</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N - Anzahl Patienten; ² PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁷ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁸ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁹ n. s. - nicht signifikant;</p>							Studienname / Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PFÜ ² (HR ³)	ÜLZ ⁴ (HR ³)	Ledermann [8]	alle	Placebo	Olaparib	265	4,8 vs 8,4 0,35 ⁸ p < 0,001	0,94 n. s. ⁹	Ledermann [9]	BRCA1- oder BRCA2- Mutation	Placebo	Olaparib	136	4,3 vs 11,2 0,18 p < 0,0001	31,9 vs 34,9 0,73 p = 0,039
Studienname / Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PFÜ ² (HR ³)	ÜLZ ⁴ (HR ³)																					
Ledermann [8]	alle	Placebo	Olaparib	265	4,8 vs 8,4 0,35 ⁸ p < 0,001	0,94 n. s. ⁹																					
Ledermann [9]	BRCA1- oder BRCA2- Mutation	Placebo	Olaparib	136	4,3 vs 11,2 0,18 p < 0,0001	31,9 vs 34,9 0,73 p = 0,039																					

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

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</p> <p>Für Arzneimittel mit Orphan-Drug-Status wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Internationaler Standard ist Beobachtung. Alternative ist die Fortsetzung einer Bevacizumab-Erhaltungstherapie über 1 Jahr für Patientinnen, die vorher mit Chemotherapie und Bevacizumab behandelt wurde [6].</p>	
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage von Zulassung und Nutzenbewertung ist die Studie 19. Die Daten dieser randomisierten Phase-II-Studie wurden für das Gesamtkollektiv der Patientinnen und für die präspezifizierte Analyse der Patientinnen mit inaktivierenden BRCA1- und BRCA2-Mutationen [8, 9] in Peer-Review-Journals publiziert.</p>	
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Überlebenszeit ist der entscheidende Endpunkt für Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung und Rezidiv nach Erstlinientherapie. Die Überlebenszeit für die BRCA1- oder BRCA2-mutierten Patientinnen war</p>	<p>Zu: „4.3.1. Überlebenszeit“</p> <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <p>Der sekundäre Endpunkt Gesamtüberleben war definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Tod.</p> <p>Hinsichtlich des Gesamtüberlebens liegt in der bewertungsrelevan-</p>

Stellungnehmer: DGHO

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>mit 34,9 im Olaparib-Arm vs 31,9 Monaten im Placebo-Arm numerisch zwar um 3 Monaten verlängert, erreichte aber nicht das statistische Signifikanzniveau. Die Analyse der Überlebenszeit wird erschwert durch</p> <ul style="list-style-type: none"> - Behandlung mit einem PARP-Inhibitor in der Postprogressionstherapie: einem Teil der Patientinnen im Placebo-Arm wurde im Krankheitsverlauf ein PARP-Inhibitor angeboten. Das betraf 14 von 22 Patientinnen in den Zentren, die an einer weiteren Studie mit dem PARP-Inhibitor teilnahmen. - Inhomogene Postprogressionstherapie: es gibt mehrere weitere, wirksame und zugelassene Zytostatika beim metastasierten Ovarialkarzinom. Bei einer mittleren Überlebenszeit von mehr 2,5 Jahren nach Progress in der Olaparib-Studie und oft gutem Allgemeinzustand werden diese Optionen den Patientinnen angeboten. <p>Bei Überlebenszeiten >1 Jahr findet sich nur selten in der Onkologie ein Zusammenhang zwischen progressionsfreiem und Gesamtüberleben [10].</p>	<p>ten Teilpopulation mit BRCA-Mutation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Olaparib und Placebo vor. 37 Patientinnen (50,0 %) im Interventionsarm und 34 Patientinnen (54,8 %) im Kontrollarm waren zum vorliegenden Datenschnitt verstorben (HR: 0,73; 95 %-KI: [0,45; 1,17]; p = 0,192).</p> <p>An einigen Studienzentren wurde Patientinnen nach Progress unter Placebo eine Behandlung mit einem weiteren PARP-Inhibitor angeboten. In der bewertungsrelevanten Teilpopulation erhielten somit 14 der insgesamt 62 Patientinnen im Placeboarm einen PARP-Inhibitor als Folgetherapie.</p> <p>Um einen möglichen Einfluss dieser Folgetherapie auf die Ergebnisse zum Gesamtüberleben zu untersuchen, hat der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich Analysen zum Gesamtüberleben vorgelegt, in denen die Ergebnisse von Studienteilnehmerinnen aus den 11 Zentren (n = 39 Patientinnen), an denen eine PARP-Inhibitor-Folgetherapie möglich war, ausgeschlossen wurden.</p> <p>In diese Auswertung gingen Daten von insgesamt 97 Patientinnen ein (57 im Interventionsarm und 40 im Vergleichsarm): (HR: 0,52; 95 %-KI: [0,28; 0,97]; p = 0,039).</p> <p>Der Datenausschluss führt zur Verschiebung des Patientenverhältnisses Olaparib/Placebo von ursprünglich 51,3% versus 48,7% in der gesamten Studienpopulation zu 58,8% versus 41,2% in der selektierten Teilstichprobe, obwohl ganze Zentren und nicht einzel-</p>

Stellungnehmer: DGHO

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>ne Patientinnen aus dem Placeboarm ausgeschlossen wurden. Bei der Betrachtung der Subgruppe verringert sich die analysierte Patientenzahl von 265 auf 97.</p> <p>Die Analysen zum Gesamtüberleben, unter Ausschluss der Ergebnisse aus Zentren, an denen eine PARP-Inhibitor-Folgetherapie möglich war, sind mit einer hohen Aussageunsicherheit behaftet. Diese Analysen werden daher vom G-BA nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.</p> <p><i>(siehe Seite 4 und 5 der TG)</i></p>
	<p>4. 3. 2. Endpunkt Progressionsfreies Überleben</p> <p>Das progressionsfreie Überleben ist ein relevanter Endpunkt, wenn er sich nicht ausschließlich an der bildgebenden Diagnostik, sondern zusätzlich an einem klinisch relevanten Endpunkt orientiert. Das kann belastende Symptomatik oder ein Therapiewechsel sein. Das progressionsfreie Überleben gewinnt mit zunehmender Anzahl an wirkungsvollen Folgetherapien an Bedeutung als primärer Endpunkt. Dabei ist wegen methodologischer Beeinflussbarkeit auf die strikte Einhaltung der Kontrollintervalle bzw. Zeitpunkte zu achten.</p> <p>Das progressionsfreie Überleben nach radiologischen Kriterien war im Olaparib-Arm mit 11,2 vs 4,3 Monaten deutlich verlängert, mit einem beeindruckenden Hazard Ratio von 0,18. Die Zeit bis zur nächsten Folgetherapie war mit 15,6 vs 6,2 Monaten mit einem Hazard Ratio von 0,33 eben-</p>	<p>Zu „4.3.2. Endpunkt Progressionsfreies Überleben“</p> <p><u>Progressionsfreies Überleben (PFS)</u></p> <p>Der primäre Endpunkt PFS war definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder dem Tod. Eine Progression der Erkrankung wurde gemäß den RECIST -Kriterien definiert. Radiologische Untersuchungen mittels CT und MRT fanden am Ende jedes 3. Behandlungszyklus (alle 12 Wochen) bis zum Ende des 15. Zyklus statt. Danach wurden die Messabstände auf 6 Zyklen verlängert (alle 24 Wochen).</p> <p>Es war allerdings auch eine frühere, ungeplante Erfassung der Progression möglich, wenn der behandelnde Arzt eine solche für nötig hielt.</p> <p>Die Erhebung des PFS wurde zum Zeitpunkt der primären Daten-</p>

Stellungnehmer: DGHO

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)
	falls deutlich verlängert. Dieser Parameter ist klinisch relevant, weil die Folgetherapie in der Regel eine Chemotherapie mit stärkeren Nebenwirkungen bedeutet.	<p>analyse eingestellt.</p> <p>Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 11,2 Monate im Interventionsarm und 4,3 Monate im Placeboarm (HR: 0,18; 95 %-KI: [0,10; 0,31]; $p < 0,001$).</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Weiterhin erfolgte die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" beim PFS nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p><i>(siehe Seite 5 der TG)</i></p> <p><u>Zeit bis zum ersten klinisch bestätigten Progress (TFST)</u></p> <p>Der Endpunkt TFST ist definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten Krebstherapie, die auf den Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation folgt, oder dem Tod.</p>

Stellungnehmer: DGHO

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>Die TFST erfasst den Zeitpunkt, ab dem der behandelnde Arzt und die Patientin den Progress und die Krankheitssituation als derart klinisch relevant einstufen, dass eine Folgetherapie eingeleitet werden muss. Kriterien zur Operationalisierung des Zeitpunktes, an dem eine Folgetherapie eingeleitet wurde, sind vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorab definiert und auch nicht empirisch erfasst worden. Zusätzlich lagen Mängel bei der Datenerhebung zu den Folgetherapien vor.</p> <p>Die TFST wird deshalb vom G-BA nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.</p> <p><i>(siehe Seite 5 der TG)</i></p>
	<p>4. 3. 3. Endpunkt Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Die Lebensqualität wurde mit validierten Fragebögen erhoben. Es zeigten sich keine signifikanten Veränderungen unter Olaparib im Vergleich zum Placebo-Arm. Leider wurde in der Studie 19 versäumt, die Lebensqualität über die Progression hinaus zu ermitteln.</p>	<p>Zu: „4.3.3. Endpunkt Lebensqualität“</p> <p><u>Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian (FACT-O)</u></p> <p>Der FACT-O ist ein Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Ovarialkarzinom. Für die Nutzenbewertung wurde die Zeit bis zur Verschlechterung im Gesamtscore des FACT-O um mindestens 9 Punkte und die Anzahl der Patientinnen mit Verbesserung im Gesamtscore des FACT-O um mindestens 9 Punkte herangezogen. Die Validität der MID von 9 Punkten im Gesamtscore des FACT-O bleibt dabei allerdings offen.</p> <p>Die Erhebung der Lebensqualität über den FACT-O wurde zum Zeitpunkt der primären Datenanalyse eingestellt. In der bewer-</p>

Stellungnehmer: DGHO

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>tungsrelevanten BRCAm-Teilpopulation lagen zu Baseline für nur 116 Patientinnen (63 unter Olaparib, 53 unter Placebo) auswertbare Daten vor.</p> <p>In der Responderanalyse des FACT-O trat bei 39 Patientinnen im Olaparib-Arm und 31 Patientinnen im Vergleichsarm eine Verschlechterung um mindestens 9 Punkte auf. Der Unterschied in der Zeit bis zur Verschlechterung (3,2 Monate versus 4,4 Monate) ist nicht statistisch signifikant (HR: 1,04; 95 %-KI: [0,65; 1,69]; p = 0,869).</p> <p>Eine Verbesserung im FACT-O wurde bei 17 Patientinnen im Interventionsarm und 11 Patientinnen im Vergleichsarm festgestellt. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR: 1,30; 95 %-KI: [0,67; 2,53]; p = 0,439).</p> <p>(siehe Seite 6 der TG)</p>
	<p>4. 3. 4. Endpunkt Nebenwirkungen</p> <p>Die Auswertung der Nebenwirkungen ist durch die sehr unterschiedlichen Behandlungszeiten in den beiden Therapiearmen verzerrt (1,4 Jahre im Olaparib- vs 0,6 Jahre im Placebo-Arm). In der Studie 19 klagten 93% der Patienten über Nebenwirkungen, davon <10% im Grad 3/4. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Übelkeit, Fatigue, Erbrechen, Appetitlosigkeit und Anämie. Nebenwirkungen im Grad 3/4 waren Fatigue (6,6%), Anämie (5,1%), Übelkeit und Erbrechen (2,2%).</p>	<p>Zu: „4.3.4. Endpunkt Nebenwirkungen“</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Für den Großteil der Patientinnen in Studie 19 wurde ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert (97,3 % im Interventionsarm vs. 93,5 % im Vergleichsarm).</p> <p>Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 traten unter Behandlung mit Olaparib bei 39,2 % der Patientinnen, im Vergleich zu 17,7 % der Patientinnen unter Behandlung mit Placebo, auf. Der</p>

Stellungnehmer: DGHO

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>Unterschied zwischen den Studienarmen ist zwar statistisch signifikant (RR: 2,21; 95 %-KI: [1,20; 4,05]; p = 0,010), vor dem Hintergrund unterschiedlicher Therapiedauern (mittlere Behandlungszeit unter Olaparib: 511,6 Tage, unter Placebo: 210,1 Tage) jedoch nur eingeschränkt interpretierbar.</p> <p>Hinsichtlich der Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Olaparib und Placebo vor.</p> <p><i>(siehe Seite 6 der TG)</i></p>
	<p>5. Bericht des G-BA</p> <p>Der G-BA Bericht zu Olaparib ist umfangreich und detailliert. Bei den Parametern zur Mortalität und zur Lebensqualität sieht er keine Unterschiede zwischen Olaparib und Placebo, bei den unerwünschten Ereignissen in zwei Kategorien einen Schaden durch Olaparib.</p> <p>Parameter der Morbidität werden im G-BA Bericht nicht anerkannt. Das ist aus ärztlicher Sicht nicht nachvollziehbar. Eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einem Hazard Ratio von 0,18 ist ein beeindruckender Nachweis der Wirksamkeit von Olaparib. Eine Verlängerung der Zeit bis zu einer weiteren (Chemo-)Therapie ist klinisch relevant und bedeutet einen Gewinn an Lebensqualität.</p>	<p>Zu: „5. Bericht des G-BA“</p> <p>Siehe detaillierte Ausführungen zu „4.3.2. Endpunkt Progressionsfreies Überleben“.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2013. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
2. <https://www.onkopedia.com/de/wissensdatenbank/wissensdatenbank/brcaness>
3. Friedlander M, Trimble E, Tinker A et al.: Clinical trial in recurrent ovarian cancer. Int.J.Gynecol.Cancer 21:771-775, 2011. DOI: 10.1097/IGC.0b013e31821bb8aa
4. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J 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 16:928-936, 2015. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00086-8
5. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB et al.: Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin (PLD) versus PLD in recurrent ovarian cancer: overall survival analysis. Eur.J.Cancer 48:2361-2368, 2012. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.04.001
6. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA et al.: OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer.; J.Clin.Oncol. 2012;30:2039-2045, 2012. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.0505
7. Fong PC, Yap TA, Boss DS, et al.: Poly(ADP)-ribose polymerase inhibition: frequent durable responses in BRCA carrier ovarian cancer correlating with platinum-free interval. J Clin Oncol 28:2512-2519, 2010. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.9589
8. Ledermann J, Harter P, Gourley C et al.: Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 15:852-861, 2014. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70228-1
9. Ledermann J, Harter P, Gourley C et al.: Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. N Engl J Med 366:1382-1392, 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa1105535
10. Wörmann B et al.: Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie, 2013. http://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf

5.5 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.09.2015
Stellungnahme zu	Olaparib (Lynparza™)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch / Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. September 2015 die von ihm selbst erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Olaparib (Lynparza™) von AstraZeneca GmbH veröffentlicht.</p> <p>Olaparib ist zugelassen als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine platinbasierte Chemotherapie ansprechen.</p> <p>Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p> <p>Die Nutzenbewertung von Olaparib wurde auf Basis einer Teilpopulation (Patientinnen mit BRCA-Mutation) der zulassungsbegründenden, placebo-kontrollierten Studie vorgenommen, welche noch nicht beendet ist. Hinsichtlich der Wirksamkeit sieht der G-BA keine statistisch signifikanten Unterschiede bei Mortalität, Morbidität oder gesundheitsbezogener Lebensqualität, auf Seiten der Sicherheit jedoch negative Effekte hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse.</p>	
<p>Ausschluss maßgeblicher Endpunkte der Zulassungsstudie nicht adäquat</p> <p>Angesichts der o.g. kritischen Schlussfolgerungen in der Nutzenbewertung ist hervorzuheben, dass der G-BA bei diesem Orphan-Drug-Verfahren einige Endpunkte nicht berücksichtigt.</p> <p>So schließt der G-BA die im Dossier eingereichten Ergebnisse zu den</p>	<p>Zu: „Ausschluss maßgeblicher Endpunkte der Zulassungsstudie nicht adäquat“</p> <p><u>Progressionsfreies Überleben (PFS)</u></p> <p>Der primäre Endpunkt PFS war definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder dem Tod. Eine Progression der Erkrankung wurde gemäß den RECIST -Kriterien definiert. Ra-</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Endpunkten PFS (primärer Endpunkt), TFST und TSST explizit aus der Bewertung aus und verzichtet gar auf eine finale Darstellung dieser Ergebnisse.</p> <p>Die Begründung hierzu lautet zu PFS wie folgt: „<i>Von einem Zusammenhang zwischen patientenrelevanten Endpunkten wie Morbidität (z. B. Krankheitssymptomen) oder Lebensqualität mit dem PFS kann nur hypothetisch ausgegangen werden.</i></p> <p><i>Der PFS ist als Surrogatparameter zu keinem der patientenrelevanten Endpunkte validiert.</i>“</p> <p>Dieses Vorgehen ist verwunderlich und inkonsistent, da in den zurückliegenden Bewertungen des G-BA solche Endpunkte in der Endpunktkategorie Morbidität berücksichtigt und zumindest ergänzend dargestellt wurden. Diese nun abweichende Vorgehensweise erscheint ebenso wenig sinnvoll, da der Endpunkt PFS regelhaft vom G-BA im Beschluss berücksichtigt wird (siehe z.B. die Beschlussfassung zum Wirkstoff Ibrutinib). Ebenso ist den tragenden Gründen des G-BA regelhaft zu entnehmen, dass „<i>hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA</i>“ bestehen. Vor diesem Hintergrund erscheint es höchst fragwürdig, aus welchen Erwägungen bei der vorliegenden Nutzenbewertung auf eine Darstellung der Ergebnisse gänzlich verzichtet wird. Insb. erscheint hier der ausdrückliche Ausschluss des primären Endpunktes PFS als wenig nachvollziehbar und steht zudem im Widerspruch zu der Feststellung der Zulassungsbehörde.</p> <p>Den Ausführungen zu den Endpunkten TFST und TSST kann ebenso nicht gefolgt werden. So stellt der G-BA u.a. fest: „<i>Die Endpunkte TFST und TSST waren als explorativer Endpunkt geplant. Damit ist ihr Potenzial für konfirmatorische Aussagen per se begrenzt.</i>“ Diese Aussage</p>	<p>diologische Untersuchungen mittels CT und MRT fanden am Ende jedes 3. Behandlungszyklus (alle 12 Wochen) bis zum Ende des 15. Zyklus statt. Danach wurden die Messabstände auf 6 Zyklen verlängert (alle 24 Wochen).</p> <p>Es war allerdings auch eine frühere, ungeplante Erfassung der Progression möglich, wenn der behandelnde Arzt eine solche für nötig hielt. Die Erhebung des PFS wurde zum Zeitpunkt der primären Datenanalyse eingestellt.</p> <p>Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 11,2 Monate im Interventionsarm und 4,3 Monate im Placeboarm (HR: 0,18; 95 %-KI: [0,10; 0,31]; $p < 0,001$).</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunkt Komponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Weiterhin erfolgte die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" beim PFS nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p><i>(siehe Seite 5 der TG)</i></p> <p><u>Zeit bis zum ersten klinisch bestätigten Progress (TFST)</u></p> <p>Der Endpunkt TFST ist definiert als Zeitspanne von der Randomisie-</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>verwundert, da die Bewertungsmaßstäbe der frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V regelhaft nicht der confirmatorischen Analyse entsprechen. Vor diesem Hintergrund erstaunt hier die Feststellung, dass ein nicht-primärer Endpunkt der Studie per se eine begrenzte Aussagekraft aufweist. Der Ausschluss beider Endpunkte erscheint zudem vor dem Hintergrund der Einschätzung zur Qualität und Patientenrelevanz widersprüchlich, da trotz der kritisch diskutierten Validität von einer Patientenrelevanz der Endpunkte ausgegangen wird.</p> <p>Nach Auffassung des vfa sollten die maßgeblichen und zulassungsbe gründenden Endpunkte im Rahmen der Nutzenbewertung nicht gänzlich ausgeblendet werden, um eine adäquate Bewertung auf der Grundlage der verfügbaren Evidenz zu gewährleisten.</p>	<p>rung bis zum Beginn der ersten Krebstherapie, die auf den Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation folgt, oder dem Tod.</p> <p>Die TFST erfasst den Zeitpunkt, ab dem der behandelnde Arzt und die Patientin den Progress und die Krankheitssituation als derart klinisch relevant einstufen, dass eine Folgetherapie eingeleitet werden muss. Kriterien zur Operationalisierung des Zeitpunktes, an dem eine Folgetherapie eingeleitet wurde, sind vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorab definiert und auch nicht empirisch erfasst worden. Zusätzlich lagen Mängel bei der Datenerhebung zu den Folgetherapien vor.</p> <p>Die TFST wird deshalb vom G-BA nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>(siehe Seite 5 der TG)</p>
<p>Umgang mit Daten zum Gesamtüberleben</p> <p>Der G-BA bewertet die Daten zum Gesamtüberleben, sieht jedoch abschließend für die BRCAm-Teilstichprobe ohne Zentren, in denen Patientinnen des Placebo-Arms mit einer PARP-Inhibitor-Folgetherapie behandelt wurden, keinen statistisch signifikanten Effekt (medianes Überleben 34,9 vs. 26,6 Monate mit HR: 0,52 (95%-KI 0,28 bis 0,97); p=0,039). Dies wird in der Nutzenbewertung wie folgt begründet: <i>„Die um die Patientinnen mit anschließender PARP-Inhibitor-Behandlung reduzierte Analyse war nicht geplant. Für die Analyse ohne die 11 Zentren, in denen die Möglichkeit zum Wechsel in eine nachfolgende Therapie mit einem PARP-Inhibitor bestand, verblieben lediglich 97 Patientinnen (71,3 % der BRCA-Teilstichprobe) im Analyse-Set (57 Patientinnen unter Olaparib, 40 Patientinnen unter Placebo). Da es sich bei der Teilstichprobe BRCAm (ohne Cross-Over-Patientinnen) um die dritte OS-Auswertung handelt (Post-hoc-Analyse), wäre eine über die geplan-</i></p>	<p>Zu: „Umgang mit Daten zum Gesamtüberleben“</p> <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <p>Der sekundäre Endpunkt Gesamtüberleben war definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Tod.</p> <p>Hinsichtlich des Gesamtüberlebens liegt in der bewertungsrelevanten Teilpopulation mit BRCA-Mutation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Olaparib und Placebo vor. 37 Patientinnen (50,0 %) im Interventionsarm und 34 Patientinnen (54,8 %) im Kontrollarm waren zum vorliegenden Datenschnitt verstorben (HR: 0,73; 95 %-KI: [0,45; 1,17]; p = 0,192).</p> <p>An einigen Studienzentren wurde Patientinnen nach Progress unter Placebo eine Behandlung mit einem weiteren PARP-Inhibitor angeboten. In der bewertungsrelevanten Teilpopulation erhielten somit 14 der insgesamt 62 Patientinnen im Placeboarm einen PARP-Inhibitor als</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>te Adjustierung des Signifikanzniveaus und der Konfidenzintervalle hinausgehende Anpassung erforderlich gewesen.“</i></p> <p>Aufgrund des adjustierten Niveaus für die Interimsanalyse sieht der G-BA also den Effekt als nicht statistisch signifikant an. Diese Einschätzung ist im Rahmen einer frühen Nutzenbewertung zu hinterfragen, da der G-BA regelhaft seine Bewertungen nicht im Sinne einer konfirmatorischen Fragestellung durchführt. Die Vorgehensweise des G-BA erscheint daher inkonsistent und selektiv, wenn einerseits die geplante Adjustierung der konfirmatorischen Fragestellung zur Negierung der Daten führt, andererseits die Bewertung selbst (im Sinne eines HTA) nicht der konfirmatorischen Analyse entspricht.</p> <p>Bei der Bewertung der Daten zum Gesamtüberleben sollte der G-BA zudem stärker die ursprüngliche Konzeption der Studie (insb. die Power-Problematik) beachten und dies im Rahmen der Beschlussfassung berücksichtigen.</p>	<p>Folgetherapie.</p> <p>Um einen möglichen Einfluss dieser Folgetherapie auf die Ergebnisse zum Gesamtüberleben zu untersuchen, hat der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich Analysen zum Gesamtüberleben vorgelegt, in denen die Ergebnisse von Studienteilnehmerinnen aus den 11 Zentren (n = 39 Patientinnen), an denen eine PARP-Inhibitor-Folgetherapie möglich war, ausgeschlossen wurden.</p> <p>In diese Auswertung gingen Daten von insgesamt 97 Patientinnen ein (57 im Interventionsarm und 40 im Vergleichsarm): (HR: 0,52; 95 %-KI: [0,28; 0,97]; p = 0,039).</p> <p>Der Datenausschluss führt zur Verschiebung des Patientenverhältnisses Olaparib/Placebo von ursprünglich 51,3% versus 48,7% in der gesamten Studienpopulation zu 58,8% versus 41,2% in der selektierten Teilstichprobe, obwohl ganze Zentren und nicht einzelne Patientinnen aus dem Placeboarm ausgeschlossen wurden. Bei der Betrachtung der Subgruppe verringert sich die analysierte Patientenzahl von 265 auf 97.</p> <p>Die Analysen zum Gesamtüberleben, unter Ausschluss der Ergebnisse aus Zentren, an denen eine PARP-Inhibitor-Folgetherapie möglich war, sind mit einer hohen Aussageunsicherheit behaftet. Diese Analysen werden daher vom G-BA nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.</p> <p><i>(siehe Seite 4 und 5 der TG)</i></p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Olaparib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. Oktober 2015
von 11.01 Uhr bis 12.18 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma AstraZeneca GmbH:

Herr Dr. Andersohn
Herr Dr. Bergner
Frau Dr. Büchner
Herr Dr. Mühlenhoff

Angemeldete Teilnehmer der Firma medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH:

Herr Bahr
Herr Dr. Erdmann

Angemeldeter Teilnehmer für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer für den Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):

Herr Dr. Rasch
Frau Vitzthum

Beginn der Anhörung: 11.01 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlich willkommen zu unserer Anhörung im schriftlichen Stellungnahmeverfahren zur frühen Nutzenbewertung von Olaparib. Zugrunde liegend für unsere heutige Anhörung ist die Dossierbewertung des G-BA vom 1. September 2015. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellungnahmen abgegeben AstraZeneca, die DGHO, medac, vfa und der BMGO.

Ich begrüße heute ganz herzlich zu dieser Anhörung Herrn Dr. Andersohn, Herrn Dr. Bergner, Frau Dr. Büchner und Herrn Dr. Mühlhoff von AstraZeneca, Herrn Bahr und Herrn Dr. Erdmann von medac, Herrn Professor Dr. Wörmann von der DGHO sowie Herrn Dr. Rasch und Frau Vitzthum vom vfa. Ist noch jemand hier, der nicht aufgerufen wurde? – Nein, das ist nicht der Fall.

Hinweis zur Geschäftsordnung, wie gehabt: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb bitte jeweils Namen, entsendende Institution oder entsendendes Unternehmen nennen, wenn Sie das Wort ergreifen; benutzen Sie bitte auch das Mikrofon.

Wir werden uns mit einigen Fragestellungen zu beschäftigen haben. Mich interessiert vor allen Dingen: Ist das PFS in der vorliegenden Indikation patientenrelevant? Damit haben sich verschiedene Stellungnahmen intensiv auseinandergesetzt. Ist die Bestimmung des PFS in der Studie auf die Feststellung eines Progresses in der Versorgung übertragbar? Welche therapeutischen Konsequenzen ergeben sich für die Patienten bei einem Progress? Profitieren Patienten mit einer somatischen BRCA-Mutation genauso von einer Therapie wie Patienten mit einer Keimbahnmutation? Das sind drei bis vier Fragen, die aus meiner Sicht interessant sind.

Ich will zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca die Gelegenheit geben, kurz die wesentlichen Punkte zusammenfassen, die als Replik auf die Dossierbewertung vorgetragen worden sind. Danach würden wir in eine Diskussion eintreten. Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Frau Dr. Büchner.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Vielen Dank. – Wir freuen uns sehr, heute hier zu sein, alldieweil wir das Gefühl haben, dass wir an dieser Stelle noch einmal einige methodische und statistische Fragestellungen, auch zu dem von Ihnen eben Genannten, in Ergänzung klarstellen können. Wir haben es bei Olaparib mit einer extrem komplexen Datenlage zu tun, weil wir unterschiedliche Datenschnitte zu unterschiedlichen Zeitpunkten zu unterschiedlichen Endpunkten vorgelegt haben, die wir ausgewertet haben, um die maximale Transparenz im Rahmen der Bewertung zu ermöglichen.

Ich bin hier zum einen mit dem Kollegen Herrn Dr. Bergner, der über die letzten Monate – man kann fast sagen: Jahre – das Dossier ganz maßgeblich mitbearbeitet hat. Herr Dr. Mühlhoff kommt aus der Medizin. Herr Dr. Andersohn wird sich im Folgenden zu methodischen und biometrischen Fragestellungen äußern.

Ich möchte vorwegschicken, worum es heute geht. Olaparib ist seit Ende letzten Jahres zugelassen als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von Patientinnen mit einem platin sensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten Ovarialkarzinoms, die auf eine platinbasierte Chemotherapie ansprechen. Ansprechen heißt hier: entweder vollständig oder partiell. Diese Indikation ist eine Orphan-Indikation. Wir haben nichtsdestotrotz aus Gründen der Transparenz ein

vollständiges Dossier eingereicht und kein klassisches Orphan-Dossier. Im Falle eines rezidierten Ovarialkarzinoms handelt es sich per definitionem um eine unheilbare Erkrankung. Das mediane Überleben dieser Patientinnen beträgt zwei bis drei Jahre. Bisher gab es keine Therapiealternative für Olaparib-Patienten. Das heißt, Olaparib schließt hier eine therapeutische Lücke als erster Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse, nämlich der PARP-Inhibitoren. Das Besondere an diesem Wirkmechanismus ist, dass bei Vorliegen einer BRCA-Mutation im Wesentlichen das Tumorgewebe geschädigt wird und nicht das restliche Gewebe, wie das beispielsweise unter einer Chemotherapie der Fall ist.

Das Patientenkollektiv, von dem wir sprechen, ist sehr klar abgegrenzt. Es muss eine nachgewiesene BRCA-Mutation vorliegen, und die Patientin muss im Vorwege auf eine vorgelagerte Chemotherapie angesprochen haben. Es handelt sich hier vermutlich um rund 400 Patientinnen pro Jahr in Deutschland, die von Olaparib profitieren. – Das zu dem Rahmen, in dem wir uns bewegen.

Ich möchte jetzt zu den Punkten methodischer Natur kommen, wo wir der bisherigen Bewertung der Daten nicht folgen können und den statistischen Ansatz, der hier gewählt wurde, teilweise nicht nachvollziehen können. Wir möchten die Anhörung in diesem Kontext gerne nutzen, um mögliche Fehlinterpretationen auszuräumen oder möglicherweise Klarheit zu erzeugen, die bislang fehlte, was uns vielleicht bisher noch nicht gelungen ist; denn wir sehen einige aus unserer Sicht fehlerhafte Interpretationen der Grundprinzipien von Randomisierung und stratifizierter Randomisierung.

In der vorliegenden Bewertung wird der Standpunkt vertreten, dass die Randomisierung im Rahmen der Studie 19, worauf die Zulassung basiert, aus unterschiedlichen Gründen für die bewertungsrelevante BRCA-Mutation nicht gewährleistet ist. An einzelnen Stellen wird sogar von einer gebrochenen Randomisierung gesprochen. Dieser Sachverhalt ist in der vorliegenden Situation schlicht und ergreifend einfach nicht gegeben. Wir möchten diese Beurteilung entschieden zurückweisen, weil die Randomisierung in der Studie 19 eindeutig eine Gleichverteilung von bekannten und unbekanntem Störgrößen gewährleistet, und zwar in der gesamten Studienpopulation, aber auch in der bewertungsrelevanten BRCA-Mutation-Population.

Dazu kann man ergänzend anmerken – wir können das im Nachgang gerne mit Herrn Andersohn tiefergehend diskutieren –: Ein bisschen übergeordnet kann man sagen, es gab eine zentral erstellte Randomisierungsliste, es war eine echte Zufallsliste. Es gab also keine alternierende Zuweisung oder etwas Vergleichbares. Die Zuweisung der Behandlungsgruppe erfolgte mittels zentralem Interactive Voice Response System, das heißt, es gab keine Beeinflussung oder Vorhersagemöglichkeit durch die Studienzentren. Alle derart randomisierten Patientinnen wurden entsprechend ihrer randomisierten Gruppenzuordnung ausgewertet. Das gilt gleichwohl für die gesamte Population wie auch für die BRCA-Mutation-Population und auch für jedwede andere Subgruppe. Auch wenn nicht im Vorfeld der BRCA-Mutations-Status stratifiziert randomisiert worden ist, bleibt doch das Prinzip der Zufallsverteilung hiervon gänzlich unberührt. Die in der Beurteilung vertretene Position, dass eine Gleichverteilung von Störgrößen nur erreicht werden könne, wenn für BRCA-Mutation stratifiziert randomisiert worden wäre, ist aus unserer Sicht wissenschaftlich schlicht nicht haltbar.

Das hier gewählte Randomisierungsverfahren und auch die Auswertung von Subgruppen ist ein gängiges und wissenschaftlich fundiertes Vorgehen zur Datenerhebung und -auswertung, welches vom G-BA bisher in dieser Form nie zur Diskussion gestellt wurde.

Ein weiterer Kritikpunkt, der in der Bewertung erhoben wurde, ist, dass die Ergebnisdarstellung ergebnisgesteuert sei. An dieser Stelle kann man eher sagen, dass natürlich die Zulassung ein Stück weit ergebnisgesteuert ist, was auch der Sinn von Studien ist. Man schaut: Welche Patienten profitieren besonders von einem Produkt?, und gestaltet entsprechend die Zulassung. Der gesamte AMNOG-Bewertungsprozess ist dann darauf ausgerichtet, dass entsprechend der Zulassung die Studienpopulation geschnitten wird und daraufhin die Daten präsentiert und ausgewertet werden. Das heißt, hier von einer ergebnisgesteuerten Ergebnisdarstellung zu sprechen, liegt in der Natur der Sache, weil das Label dem Ergebnis folgt und damit auch die Darstellung der Ergebnisse, was bisher noch nie einem pharmazeutischen Unternehmer in irgendeiner Form als Kritik entgegengehalten wurde. Dann müsste man die gesamte Vorgehensweise der Bewertung infrage stellen.

Aus unserer Sicht folgt die Studie allen gängigen wissenschaftlichen Anforderungen. Sie führte zur Zulassung durch die EMA und lässt sich als niedrig verzerrte Studie unserer Auffassung nach bestens dazu nutzen, um einen entsprechenden Zusatznutzen abzuleiten.

Ein anderer Punkt, den man hier vielleicht noch anbringen kann, ist, dass in der Bewertung gesagt wurde, dass 21 Patienten unverblindet in die Studie gegangen sind. Das ist einfach nicht richtig. Es ist kein einziger Patient unverblindet in diese Studie eingeschlossen worden.

Kommen wir nun zum Endpunkt Mortalität. Dazu gab es in der bisherigen Bewertung einige Anmerkungen. Der G-BA fordert regelhaft und im unterschiedlichen Kontext, Mortalität als extrem starken Endpunkt zu zeigen und darauf basierend den Zusatznutzen abzuleiten. Mit Olaparib ist es gelungen, genau diesen Zusatznutzen im Hinblick auf das Gesamtüberleben zu zeigen. Wir haben einen signifikanten Vorteil von über acht Monaten bei der Gesamtmortalität. Ich möchte an dieser Stelle daran erinnern, wir haben es in dieser Indikation per definitionem mit einer unheilbaren Krankheit zu tun. Ein Mehr an Lebenszeit ist der maximale Therapieerfolg, der einer Patientin zuteilwerden kann. Wir sprechen beim medianen Überleben von zwei bis drei Jahren von 8,3 Monaten mehr an Lebenszeit.

Die bisher vorliegende Bewertung folgt der methodischen Aufarbeitung der Overall-Survival-Daten als adjustierter Analyse. So weit sind wir noch einverstanden. Aber dann wird die Signifikanzschwelle aus unserer Sicht statistisch völlig inadäquat angepasst, sodass man am Ende zu dem Ergebnis kommt, dieser Überlebensvorteil ist nicht mehr statistisch signifikant. Dabei wird die Auswertung als multiples Testen deklariert und entsprechend bewertet, was aus unserer Sicht so nicht greift. Wir haben eine Frage gestellt und haben die Daten zum aktuellsten Zeitpunkt – denn nur das fordert der G-BA – bewertet, nämlich zum 26. November 2012; da war der Datenschnitt. Wir haben eine Antwort bekommen. Es liegt definitiv kein multiples Testen vor, was die Handhabung und die Bewertung dieser Auswertung als multiples Testen aus unserer Sicht völlig inadäquat erscheinen lässt. Somit haben wir im vorliegenden Fall mit einem p-Wert von 0,0393 eine statistische Signifikanz bei einem Überlebensvorteil von 8,3 Monaten.

Ich möchte an dieser Stelle noch einmal betonen, dass es bisher kein gängiges Vorgehen war, solche Endpunkte in dieser Form als multiples Testen zu deklarieren. Das scheint uns ein nicht regelhaftes Vorgehen durch den G-BA zu sein.

Ein weiterer Endpunkt, der uns sehr wichtig ist, der in der Bewertung keine Berücksichtigung gefunden hat, ist die Zeit bis zur ersten Folgetherapie. Hier hat der G-BA festgestellt, dass tatsächlich der Beginn einer Folgetherapie von hoher körperlicher und psychosozialer Relevanz ist. In der Studie 19 wurden sowohl der Tag der ersten Dosis der Folgetherapie als

auch das eingesetzte Therapieregime exakt dokumentiert. Es ist richtig, dass keine spezifischen Vorgaben gemacht worden sind bezüglich der Entscheidungskriterien, wann ein Patient welche Folgetherapie bekommen soll. Wir sehen dieses Vorgehen vollständig im Einklang mit bisherigen Vorgaben des G-BA, wie beispielsweise auch im DMP Brustkrebs festgehalten, wo eine patientenzentrierte Vorgehensweise gefordert wird, aber auch der Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in onkologischen Bewertungsverfahren, wo immer eine patientenindividuelle optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes angefragt oder gefordert wurde. Genauso wurde hier über die weitere Folgetherapie entschieden. Wir sehen in diesem Endpunkt eine deutliche Patienten- und damit Versorgungsrelevanz. Das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie um über neun Monate bedeutet für die Patientinnen eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen und ist damit in hohem Maße patientenrelevant.

Ein weiterer – von Ihnen eingangs angesprochener – in diesem Kontext bisher nicht berücksichtigter Endpunkt ist PFS, natürlich. Grundsätzlich kann man sagen, dass das Einleiten einer systemischen Therapie immer damit einhergeht, dass ein Fortschreiten der Erkrankung objektiv nachgewiesen wurde. Olaparib zeigt in der Zielpopulation einen Vorteil von progressionsfreiem Überleben von ungefähr sieben Monaten. Unter der Berücksichtigung, dass in der Studie Patientinnen bis zur zehnten Therapielinie eingeschlossen waren und wir das mediane Gesamtüberleben von zwei bis drei Jahren haben, ist das ein außergewöhnlich langer Effekt. Dabei reduziert Olaparib das Risiko für das Auftreten eines Rezidivs um rund 82 Prozent. Das ist ein in diesem Maße bisher tatsächlich nicht erreichter Effekt beim Ovarialkarzinom. Diese Ergebnisse zeigen sich sehr robust in Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen. Gerade im Rahmen dieser Indikation und der Palliativsituation ist das definitiv patientenrelevant. Uns liegt ein Datenschnitt vor, den wir heute gerade hereinbekommen haben, der zeigt, dass in der Studie 19 die Patientinnen mit einem Progress ein vierfach höheres Sterberisiko haben als Patientinnen ohne Progress. Daran sieht man sehr deutlich die klinische Relevanz dieses Endpunktes.

Für Patientinnen heißt das ganz konkret: Eine Patientin lebt zu dem Zeitpunkt, zu dem Olaparib eingesetzt wird, schon eine ganze Zeit mit ihrer Tumorerkrankung. Die Patientin hat höchstwahrscheinlich schon eine große Operation des Primärkarzinoms mit einer anschließenden Chemotherapie hinter sich. Sie hat ein erstes Rezidiv gehabt, auch mit einer systemischen Therapie. Sie ist üblicherweise über die Unheilbarkeit ihrer Situation aufgeklärt. Aufgrund dieser Erfahrung kann diese Frau sehr gut einschätzen, was es heißt, wenn sie ein weiteres Rezidiv hat und welche therapeutischen Konsequenzen das mit sich bringt. Wenn wir schon bei der Zeit bis zur nächsten Folgetherapie anerkennen, dass das für die Patientinnen von hoher Relevanz ist, dann ist das Gleiche hier natürlich für PFS zu unterstreichen. Damit ist PFS insbesondere in dieser Indikation und in diesem therapeutischen Setting entscheidungsrelevant.

Wir sehen natürlich auch immer den Punkt Lebensqualität. Es ist wichtig, dass es nicht nur darum geht, dass die Patientinnen länger leben oder weniger Progress haben, sondern dies tatsächlich nicht mit einer Verschlechterung der Lebensqualität bezahlen müssen. In der Studie 19 wurde die Lebensqualität über den validierten Fragebogen FACT-O sehr engmaschig alle vier Wochen bis zum Progress bzw. bis zum Data Cut im Juni 2010 erhoben. Natürlich sehen wir auch den Punkt, den der G-BA angesprochen hat, dass eine längerfristige Erhebung über den Progress hinaus wünschenswert gewesen wäre. Das sind Daten, die wir Ihnen gerne präsentiert hätten; wir haben sie leider nicht. Genau das wurde in der Phase-III-

Studie SOLO2 zu Olaparib berücksichtigt. Somit werden wir im weiteren Lebenszyklus von Olaparib solche Daten sehen.

Nichtsdestotrotz können wir relevante Aussagen im Hinblick auf die Lebensqualität treffen. Wir haben eine Rücklaufquote von über 80 Prozent gehabt, was die Fragebögen angeht. Wir sehen tatsächlich, dass die Patientinnen, die in die Studie eingeschlossen wurden, in der Baseline eine gute Lebensqualität haben. In dem FACT-O-Fragebogen sind auf einer Skala rund 150 Punkte zu erreichen. Die eingeschlossenen Patientinnen haben eine Baseline von 120. Ich will das kurz erklären. Es gibt 38 Items in diesem Fragebogen; sie sind von null bis vier zu bewerten, vier ist gut, null ist schlecht. Es sind Aussagen zu bewerten wie: Ich habe Krämpfe im Magenbereich, mir ist übel, ich habe Schmerzen. Das heißt, eine hohe Zahl ist ein Ergebnis, das eine relativ hohe Lebensqualität zum Ausdruck bringt. Die Patientinnen auf Olaparib blieben im gesamten Erfassungszeitraum stabil auf diesem Niveau: um die 120. Das heißt, sie haben nicht an Lebensqualität eingebüßt. Das ist für eine Erhaltungstherapie in dieser palliativen Situation extrem bemerkenswert.

Was in diesem Kontext auch wichtig ist, ist das Nebenwirkungsprofil. Auch hier sehen wir generell keine großen Unterschiede. In der gesamten Studie haben lediglich fünf Patientinnen die Studie aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen abgebrochen. Das heißt, für die Patientinnen ist eine Therapie mit Olaparib und den damit verbundenen Nebenwirkungen in Summe nutzenstiftend.

Zusammenfassend kann man sagen, dass wir uns wünschen würden, dass tatsächlich die von uns wahrgenommenen methodischen Ungenauigkeiten in der jetzt vorliegenden Bewertung noch einmal eruiert werden würden und damit die Ableitung eines Zusatznutzens anders eingestuft werden würde. Wir haben einen durchschnittlichen Überlebensvorteil von über acht Monaten bei gleichbleibender Lebensqualität und absolut akzeptablen Nebenwirkungen, was die geringe Zahl an Studienabbrecherinnen, wie bereits erwähnt, zeigt.

Ich möchte an dieser Stelle meinen Teil beenden und möchte Sie herzlich gerne einladen, mit uns gerade diese methodischen Fragestellungen zu diskutieren, wo wir tatsächlich sehen, dass wir einige Punkte gerne klären möchten, wenn das dazu beiträgt, dass man ein richtiges Verständnis von den Daten gewinnt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Büchner. Es ist der Sinn dieser mündlichen Anhörung, dass man Dinge klären kann. Ich möchte sofort die erste Frage stellen, weil das bei der von Ihnen vorgetragenen erheblichen Verlängerung der Überlebenszeit ansetzt, und zwar an die DGHO, an Herrn Professor Wörmann. Herr Professor Wörmann, Sie führen in Ihrer Stellungnahme im Gegensatz zu dem, was Frau Dr. Büchner gerade gesagt hat, aus, dass Olaparib nicht zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit führt, weisen aber darauf hin, dass die Analyse der Überlebenszeit nicht unwesentlich durch Switching von Placebo auf einen PARP-Inhibitor und durch eine nicht standardisierte Progressionstherapie beeinflusst würde. Sie weisen aber darauf hin, dass es zu einer hoch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens kommt. Sie sagen auch, dass schwere Nebenwirkungen seltener auftreten, sagen aber in Ihrem Fazit, dass eine abschließende Bewertung des Nutzens mit den vorliegenden Daten nicht möglich ist und dass die Ergebnisse der laufenden Phase-III-Studie abzuwarten seien. Ich sehe da einen gewissen Widerspruch zu dem, was zur Überlebenszeit generell, zu den acht Monaten, gesagt worden ist. Progressionsfreies Überleben ist eine andere Baustelle. Vielleicht könnten Sie das in zwei, drei Sätzen erläutern, Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir sehen da einen Unterschied. Die Analyse mit den acht Monaten, auf die Sie sich stützen, nimmt eine Gruppe von Patienten. Das sind die aus den Zentren, in denen kein Switching vorkam. Wir haben die Gesamtanalyse genommen. Wir halten es für schwierig, eine Subgruppenanalyse zu machen. Wir finden es gut, nachzuschauen. Wir sind insgesamt dankbar über das Dossier; das ist für ein Orphan-Drug-Dossier enorm sorgfältig; das finden unsere Kollegen sehr anstrengend, aber das ist gut so. Insofern sind wir ein bisschen erschlagen von so vielen Daten. Trotzdem: In der Gesamtanalyse war nicht vorgesehen, das in zwei Gruppen zu unterteilen, in Zentren mit und ohne Switching, sondern man hat eine Gesamtanalyse vorgesehen, und da ist kein Unterschied. Es sind drei Monate, und es ist nicht signifikant gewesen, ein Niveau von 0,039. Insofern denken wir, dass das schwierig ist. Das kann man anders sehen. Aber für uns sehen wir das als nicht ausreichend an. Deswegen kommen wir zu der Zusammenfassung, dass wir den Einfluss auf das Gesamtüberleben nicht für signifikant halten. Das wundert uns aber auch nicht. Wir haben hier schon öfter diskutiert, dass, wenn Patienten zwei bis drei Jahre nach Progress leben, es dann in fast keiner Studie heute mehr möglich ist, einen Unterschied zu zeigen. Wir haben beim Ovarialkarzinom knapp zehn zugelassene Substanzen in Deutschland. Die bekommen die Patientinnen auch. Da Postprogressionstherapie nicht standardisiert war, kann es kaum zu einem Unterschied kommen. Mit dieser Situation müssen wir bei einem so heterogenen Patientenkollektiv leben.

Deswegen haben wir uns fokussiert – das ist jetzt auch die Diskussion für Sie – auf das progressionsfreie Überleben. Eine Hazard Ratio von 0,18 haben wir hier ganz lange nicht gesehen. Das ist eine schwierige Situation, weil progressionsfreies Überleben als Gesamt-HTA-getriggerte Methodik schwer akzeptabel ist. Trotzdem ist ein so riesiger Unterschied schwer wegzudrücken, finden wir zumindest. Was wir uns gewünscht hätten – das haben wir auch schon öfter gesagt –, ist, dass die Progressionstherapie in der Lebensqualität erfasst worden wäre. Jetzt müssen wir sagen, wir gehen davon aus, dass die erneute Chemotherapie für diese relativ jungen Patienten enormer Stress ist – das ist sicher so, davon gehen wir aus –, weil diese Patienten – ein platinsensitives Rezidiv – erneut Platin bekommen würden,. Trotzdem ist es nicht erfasst. Also vermuten wir, dass dieser Stress da ist. Ärztlich sehen wir immer, dass es so ist. Deswegen würden wir sagen, dass es ein relevanter Endpunkt ist. Aber was die Überlebenszeit angeht, bleiben wir bei unserer Beurteilung, dass wir diesen Punkt für nicht bewiesen halten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Dr. Müller, bitte.

Frau Dr. Chr. Müller: Vielen Dank für die Ausführungen. Diese Frage war auch von unserer Seite da, weil wir es für sehr wichtig finden, wie man mit dieser Subgruppe ohne PARP-Inhibitoren im Placebo-Arm umgeht. Wir haben das übliche Problem, dass wir aufgrund der Folgetherapien beim Overall Survival unter Umständen Unterschiede nicht mehr sehen. Wir sehen auch den sehr großen PFS-Unterschied. Aber da haben Sie sich klar positioniert. Ich würde gerne an einem Punkt einhaken, den Sie eben in einem Nebensatz erwähnt haben, was für uns ein wichtiger Punkt ist. Das ist die Frage: Ist diese Population in der Studie repräsentativ für Frauen mit Ovarialkarzinom? Da gab es Kritik aufgrund des relativ jugendlichen Alters der Patientinnen in der Studie. Sie haben gerade auch angemerkt: gerade bei diesen jungen Patientinnen. Das ist bei uns Klinikern bisher auch die Erfahrung gewesen. Meine Frage ist: Wir haben Patientinnen mit einer BRCA-Mutation. Sind diese Patientinnen –

vielleicht kann auch jemand von Unternehmerseite etwas sagen – eher jünger? In der Gesamtpopulation der Studie ist der Unterschied nicht groß, da sind sie nur unwesentlich jünger; aber das sind die Patientinnen insgesamt. Unterscheiden diese sich prognostisch und vom Alter her aus klinischer Erfahrung von der Gesamtpopulation der Patientinnen mit Ovarialkarzinom?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der Unterschied kommt, glaube ich, dadurch, dass 70 Prozent der Patientinnen, bei denen im Tumor diese Mutation gefunden wird, eine Keimbahnmutation haben werden. Das sind die mit der vererbten BRCA1- und -2-Belastung, die ein hohes Risiko für Mamma- und Ovarialkarzinom haben. Dadurch haben wir eine jüngere Gruppe von Frauen bei den BRCA-Mutierten, weil es die substanzielle Gruppe von hereditär mutierten Patientinnen sind, und die machen gut zwei Drittel aus. Ich denke, dadurch kommt der Unterschied zustande. Insgesamt sehen wir den Unterschied nicht deutlich in der Prognose. Da kommt allerdings möglicherweise dazu, dass die BRCA-Mutierten grundsätzlich besonders gut auf Platin ansprechen, insofern auch beim Mammakarzinom. Darin könnte der Grund liegen, dass sich ein negativer Risikofaktor positiv bewährt: weil es ein Präparat gibt, auf das sie besonders gut ansprechen. Das wäre zumindest eine mögliche Erklärung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Dr. Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Um zu verifizieren, dass ich richtig verstanden habe: Sie würden sagen, dass diese Studie aufgrund des hohen Anteils an Keimbahn-Mutations-Patientinnen, relativ geringen Anteils an Patienten, die nur somatische Mutationen haben, dann repräsentativ ist, dass die jünger sind, aber insgesamt für die Patientinnen, die überhaupt BRCA-Mutationen haben, man das so nicht sagen könnte, weil die mit somatischen Mutationen nicht jünger sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Zahlen sind nicht mehr so groß. Es ist nicht repräsentativ für alle Ovarialkarzinompatientinnen, weil das mittlere Alter über 65 liegt. Für die BRCA-Mutationen stimmt das ziemlich genau; das ist durchaus repräsentativ, auch dass die zwischen 55 und 60 sind, das ist eine jüngere Patientengruppe.

(Frau Dr. Chr. Müller: Danke! Das hat schon sehr geholfen!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Andersohn, bitte.

Herr Dr. Andersohn (AstraZeneca): Ich würde gerne etwas zu dem Endpunkt Overall Survival sagen, weil es kurz eine Diskussion dazu gab. Die Hauptauswertung war tatsächlich bei den Patienten mit BRCA-Mutations-Status durchgeführt. Die ist statistisch tatsächlich nicht signifikant. Nun weiß man, dass das einen Anteil von Patientinnen beinhaltet, die den Wechsel auf die nachfolgenden Therapien, auf andere PARP-Inhibitoren, durchgeführt haben. Wir haben in der Studie 19 methodisch gesehen einen „Glücksfall“, dass wir nämlich einzelne Studienzentren identifizieren können, wo derartige Behandlungswechsel stattgefunden haben. Das ist in vielen onkologischen Studien gar nicht der Fall. Dann hat man tatsächlich die Situation, dass man keine sinnvollen Subgruppenauswertungen später machen kann, ohne die Randomisierung zu brechen. Wir hingegen konnten das machen. Das heißt, wir konnten

sagen, lasst uns die Zentren herausnehmen, in denen ein entsprechender Switch stattgefunden hat, dann schauen wir uns das methodisch gesehen bessere Ergebnis in der Gruppe von Patientinnen an, wo kein entsprechender Wechsel stattgefunden hat. Das würde ich hier gerne betonen. Im Gegensatz zu vielen sonstigen onkologischen Studien, wo wir immer das Problem haben: Wie gehen wir mit dieser Analyse um?, hat man hier die Möglichkeit, bei Aufrechterhaltung des Vorteils der Randomisierung eine entsprechende Sensitivitätsanalyse durchzuführen, um zu verstehen: Wie ist der Überlebensvorteil, der zu erwarten wäre, wenn kein Behandlungswechsel stattfindet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Andersohn. – Weitere Fragen, bitte? – Frau Dr. Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Eine kleine Nachfrage zu Ihrem Vorgehen mit den Zentren. Es ist ein relativ hoher Anteil, es sind fast drei Viertel der Zentren, die noch übrig bleiben, wenn man die herausnimmt, die keine PARP-Inhibitoren-Folgetherapie im Placebo-Arm hatten. Vielleicht könnten Sie dazu noch ein Wort sagen. Es wundert mich ein bisschen, dass es ein relativ geringer Anteil ist, bei dem überhaupt so etwas möglich war.

Herr Dr. Andersohn (AstraZeneca): Nach meinem Verständnis – vielleicht können die Kollegen nachher noch etwas dazu sagen – war es dadurch begründet, dass in spezifischen Studienzentren tatsächlich später entsprechende Nachfolgetherapien angeboten wurden, die zu diesem Zeitpunkt nur im Rahmen von Studien offeriert werden konnten. Das heißt, das mussten spezifische Studienzentren sein, die in einer späteren Linie des Treatments, der Behandlung, dementsprechende Studien praktisch anbieten würden. Von daher war die Anzahl begrenzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, Nachfrage.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich habe noch eine zweite Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne.

Frau Dr. Chr. Müller: Das war jetzt erschöpfend beantwortet. Denn mich hat das etwas gewundert. Denn es ist der größere Teil, der in dieser nicht geplanten Subgruppenanalyse angesehen wurde, was eine gewisse Rolle spielt. Es waren wenig Patientinnen, aber nicht so ganz wenige.

Ich hätte noch eine kleine Frage zu dem von der EMA thematisierten Safety-Risiko der myelodysplastischen Syndrome oder der AML. Das war eine Frage, die auch im EPAR thematisiert wurde. Laut EMA sollten Sie Ende 2018 die neuen Ergebnisse der noch laufenden Phase-III-Studie vorlegen. Ist das richtig? Es gibt auch die Auflage, dieses Monitoring im Rahmen eines Registers vorzunehmen. Da habe ich zum einen die Frage, ob Sie dazu jetzt etwas Aktuelleres sagen können. Zum Zeitpunkt des EPAR waren es 21 Fälle, die berichtet worden sind. Zum anderen würde ich gerne etwas hören – Sie haben klar gesagt, es ist ein fortgeschrittenes Ovarialkarzinom mit einer schlechten Prognose –, wie die Relevanz dieses Risikos vor dem Hintergrund der doch noch nicht so lange verbleibenden Lebenserwartung ist. Vielleicht könnten Sie oder auch die Kliniker dazu noch etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Dr. Mühlhoff.

Herr Dr. Mühlenhoff (AstraZeneca): Zur Frage der AML/MDS: Da liegen uns ganz neue Daten vor, wo 3.800 Patientinnen berücksichtigt sind. Es sind keine weiteren Fälle an AML oder MDS über diese 21 Patientinnen hinaus aufgetreten.

Zur Frage, wann die Studienergebnisse kommen: Es ist richtig, dass wir die Ergebnisse der Phase-III-Studie Ende nächsten Jahres erwarten, also Ende 2016.

Zur Frage des Registers: Es ist richtig, dass eine Registerstudie angelaufen ist. Die hat vor ein paar Tagen in Italien den ersten Patienten eingeschlossen. Sie wird in mehreren Ländern geführt. Auch in Deutschland haben wir eine Studie gestartet, die den Therapieverlauf und insbesondere die Nebenwirkungen im Real World Setting beobachtet.

Die zweite Frage habe ich, ehrlich gesagt, nicht ganz verstanden.

Frau Dr. Chr. Müller: Wenn ich ein mögliches Risiko von onkologischen Erkrankungen diskutiere – es sind Signale bisher –, dann ist natürlich auch wichtig, was für ein Patientenkollektiv das ist. Wenn es Patienten sind, die vielleicht noch zwei oder drei Monate zu leben hätten, ist es vielleicht weniger relevant, als wenn ich Mammakarzinompatientinnen hätte – ich glaube, in diesem Bereich sind Sie auch tätig –, wo ich noch 5, 10, 15 oder 20 Jahre habe. Vielleicht könnten Sie dazu etwas sagen vor dem Hintergrund der relativ kurzen Lebenserwartung von Patientinnen mit Ovarialkarzinom. Sprich: Was erleben sie davon möglicherweise noch? Vielleicht könnten wir das andiskutieren, weil es auch wichtig ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mühlenhoff, noch einmal.

Herr Dr. Mühlenhoff (AstraZeneca): Sie meinen, wenn ich das richtig verstehe, auch im Hinblick auf die Nebenwirkungen AML/MDS oder Zweitkarzinome, inwiefern das für die Patientinnen überhaupt noch ein Thema oder relevant ist?

(Frau Dr. Chr. Müller: Genau!)

Wir haben uns das für andere sekundäre Tumore angeschaut. Das sind alles Ereignisraten, die sich im Bereich unter 1 Prozent befinden und sich dadurch nicht von Werten unterscheiden, die man aus der Literatur kennt. Das heißt, wir sehen hier kein gehäuftes Risiko an Sekundärtumoren unter Olaparib. Sie haben natürlich völlig recht: Bei einer Lebenserwartung von 34 Monaten, mit der wir es hier zu tun haben, ist es unwahrscheinlicher, dass solche auftreten. Die Fälle, die man gesehen hat, diese 21 Fälle mit AML/MDS, sind im Durchschnitt fünf Jahre nach Beginn der Erkrankung aufgetreten. Das sind Patientinnen gewesen, die eine Vielzahl, mindestens drei, Chemotherapien vorher hatten. Das heißt, das ist insgesamt ein entsprechend vorbehandeltes Kollektiv mit entsprechenden Risikofaktoren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Noch einmal ganz kurz. Sie haben natürlich völlig Recht, die haben nicht nur Olaparib erhalten. Ich habe auch gesagt, es ist ein Signal. Aber die Inzidenz ist unter Olaparib mit 0,73 Prozent höher gewesen als in den jeweiligen unterschiedlichen Kontrollarmen. Das zu den myelodysplastischen Syndromen und der AML hinterhergeschoben. Bei den anderen Malignomen ist es bekannt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mühlenhoff.

Herr Dr. Mühlenhoff (AstraZeneca): Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen der Olaparib-Gruppe und der Placebo-Gruppe in den verschiedenen Studien, wo diese 21 Patientinnen aufgetreten sind. In der Studie 19 waren es 0,78 Prozent der Fälle im Placebo-Arm, die ein myelodysplastisches Syndrom hatten. Die Literaturwerte befinden sich in dieser Größenordnung, sodass wir kein erhöhtes Risiko sehen. Aber natürlich ist es eine sehr wichtige Nebenwirkung, wo wir das entsprechend weiter verfolgen und das Augenmerk darauf haben. Auch die Fachinformation ist in dieser Richtung sehr klar, dass man extrem aufmerksam sein soll.

(Frau Dr. Chr. Müller: Danke schön!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, dazu.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir beantworten es von der anderen Seite. Wir haben in Deutschland über 4.000 AML-Patienten ausgewertet. Darin sind Ovarialkarzinompatientinnen enthalten. Patientinnen mit Ovarialkarzinom haben aufgrund der Chemotherapie ein etwas erhöhtes Risiko, sekundäre Leukämien zu bekommen. Die treten im Durchschnitt nach fünf Jahren auf. Das würde ungefähr der Erstvoraussetzung entsprechen. Insofern ist es absolut kritisch für uns, ob das Risiko, das wir durch die Chemotherapie induzieren, durch Olaparib potenziell verstärkt wird. Das wäre die Frage. Wir haben die Daten bisher nicht gesehen und haben die Daten auch so vorliegen, wie sie eben zitiert worden sind: dass es zurzeit kein erhöhtes Risiko ist. Wir würden es schon sehr kritisch sehen. Aber wir gehen davon aus, dass grundsätzlich diese Patientinnen aufgrund der Chemotherapie ein erhöhtes Risiko für sekundäre AML haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Kulig, bitte.

Herr Dr. Kulig: Ich habe zwei, drei Fragen zur Methodik. Bei den Zentren, die wir angesprochen haben, die separat analysiert wurden, gab es eine Nachfolgetherapie. Es haben nicht alle Patientinnen in diesen Zentren eine Nachfolgetherapie bekommen. Von daher ist die Frage: Hätte man die anderen, die keine bekommen haben, zur anderen Analyse nehmen müssen? Da sehe ich auch weiterhin keine Balance, also Aufrechterhaltung der Randomisierung, sondern eine Imbalance gegeben.

Zum anderen die Frage: Sie adjustieren für gewisse Variable in der Analyse. Heißt das, Sie gehen von einer Imbalance, also nicht mehr gegebenen Randomisierung, aus, und wie erfolgt Ihre Auswahl dieser Adjustierungsvariablen?

Eine andere Frage ist: Wieso sind Sie beim Testen einseitig herangegangen? Später war es laut Protokoll oder Studienbericht nicht mehr eindeutig, dann doch wieder zweiseitig. Das war für uns nicht nachvollziehbar und inkonsistent.

Dritte Frage wäre zur Validität dieser Mutationsbestimmungen. Es hieß, entweder Keimbahn oder Tumorbahn. Sie haben aber nicht bei allen Patientinnen, gar nicht einmal einem so geringen Prozentsatz, keine zwei Messungen durchgeführt. Das heißt, bei wie vielen in der anderen Restgruppe, die Sie nicht als mutationsgegeben hingestellt haben, könnten auch Mutationen aufgetreten sein? Wie verhält sich das in dieser Population? – Dann haben wir später noch zur Lebensqualität methodische Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Andersohn.

Herr Dr. Andersohn (AstraZeneca): Ich würde mit dem methodischen Teil beginnen. Es waren mehrere Fragen. Ich habe versucht, mitzuschreiben. – Ich fange an mit der – wie Sie es genannt haben – adjustierten Analyse für Overall Survival, wo einige Zentren ausgeschlossen wurden. Sie haben natürlich komplett recht, dass da Patientinnen dabei waren, die hinterher keine Nachfolgetherapie erhalten haben. Aber diese selektiv drinzubehalten, wäre methodisch hochproblematisch, da das tatsächlich die Randomisierung brechen würde. Wenn wir hingegen nach Studienzentren selektieren, ist das Kriterium Studienzentrum etwas, was nicht durch die Randomisierung selber beeinflusst werden kann, während die Nachfolgetherapie das natürlich durchaus kann. Das heißt, wenn wir die gesamten Studienzentren herausnehmen und ein Stück weit damit leben müssen, dass wir Patientinnen verlieren, die das gar nicht bekommen haben, haben wir damit immerhin den Vorteil, dass wir die Randomisierung aufrechterhalten haben, weil wir nach einem Kriterium selektiert haben, das nicht durch die Randomisierung selber beeinflusst werden konnte bzw. durch Nachfolgetherapien, durch die entsprechende Behandlung. – Das wäre das zu den Zentren.

Ich weiß nicht, ob das auch Ihre Frage nach der Aufrechterhaltung der Randomisierung und der Imbalance adressiert oder ob das noch in eine andere Richtung ging. Aber vielleicht können Sie dann einfach noch einmal nachfragen.

Zu Ihrer Frage, warum und mit welchem Grund für einige Variable adjustiert wurde und wie diese selektiert wurden, gibt es eine ganz einfache Antwort. Es wurde genau für die Variablen adjustiert, für die auch stratifiziert randomisiert worden ist. Das ist das Standardvorgehen bei einer stratifizierten Randomisierung. Es gibt eine Grundregel: Wer stratifiziert randomisiert, muss später auch stratifiziert auswerten. Das heißt, die Adjustierung für die entsprechenden Stratifizierungsvariablen bzw. die stratifizierte Auswertung ist praktisch durch die Methodik per se vorgegeben. Zugegeben, man weiß aus der klinischen Praxis: Ob man diesem statistischen Ansatz, dieser statistischen Regel, tatsächlich folgt oder nicht, hat meistens keinen erheblichen Einfluss auf die eigentlichen Studienergebnisse. Aber um es korrekt zu machen, ist es so, dass für die Variablen, für die stratifiziert randomisiert wurde, hinterher im Modell entsprechend korrigiert werden muss. Wenn man das nicht macht – das zeigen empirische Arbeiten –, werden die p-Werte, die dabei herauskommen, überschätzt, bzw. die Konfidenzintervalle sind zu breit. Das war der Grund dafür.

Bezüglich der einseitigen oder zweiseitigen Testung würde ich darauf verweisen, dass bei der einseitigen Testung das Signifikanzniveau 0,025 war. Das entspricht der zweiseitigen Testung von 0,05. Damit sind wir genau in dem Bereich, was üblich ist. Insofern unterscheidet sich das letztlich von der primären Herangehensweise nicht wirklich, würde ich sagen.

Zur Validität der Genetik bezüglich zwei Messungen gebe ich weiter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mühlenhoff.

Herr Dr. Mühlenhoff (AstraZeneca): Zu der Testung ist zu sagen, dass wir in der gesamten Studie 265 Patientinnen hatten und nur bei 11 Patienten weder im Tumor noch im Blut ein Ergebnis für die BRCA-Testung haben. Das heißt umgekehrt, dass wir für 254 Patientinnen ein Ergebnis haben. Von 165 Patientinnen waren sowohl Keimbahn- als auch Tumor-BRCA-Status bekannt. Von den 55 Patientinnen ohne bekannten Keimbahn-BRCA-Status hatten 44 einen bekannten Tumor-BRCA-Status. Von den 56 Patientinnen ohne bekannten Tumor-BRCA-Status hatten 45 einen bekannten Keimbahnstatus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Kulig.

Herr Dr. Kulig: Einmal zum Letzteren eine Nachfrage. Ist es möglich, dass, wenn ein Wildtyp in einem Keimbahn- oder Tumorstatus entdeckt wird, trotzdem eine Mutation im Tumorgewebe vorliegt?

Herr Dr. Mühlenhoff (AstraZeneca): Sie meinen, ob in denen, wo wir keine Daten haben, möglicherweise – –

(Herr Dr. Kulig: Wildtyp!)

– Wildtyp im Tumor. Diese Patienten gibt es, die im Tumor Wildtyp waren. Das sind insgesamt 86 Patientinnen. Davon hatten 65 auch in der Keimbahn – –

Herr Dr. Kulig: Aber in der zweiten Messung haben die ein Missing gehabt. Deswegen ist die Frage, ob es in der einen oder anderen Richtung sein kann, dass trotzdem eine Mutation vorliegt. Das würde mich interessieren.

Herr Dr. Mühlenhoff (AstraZeneca): Das kann sein, ja, genau, die Missings sind dadurch zu erklären, dass das entsprechende Material einfach nicht mehr vorhanden war, sodass man es nicht untersuchen konnte.

Herr Dr. Kulig: Darauf bezog sich die Nachfrage. Dann sind die Missings nämlich nicht mehr so wenig, wie Sie eben beschrieben haben, sondern die Fallzahlen sind wesentlich höher. Das war, was ich wissen wollte, weil ich das selber nicht genau beurteilen konnte. Aber eine gewisse Vermutung hatte ich in dieser Hinsicht.

Herr Dr. Mühlenhoff (AstraZeneca): Okay. – Vielleicht zu diesen Zahlen noch einmal. Bei den Patientinnen, die einen Wildtyp im Tumor hatten, gab es 18 Patientinnen, die eine fehlende Keimbahn-Testung hatten. Bei denen, die Wildtyp in der Keimbahn waren, gab es 23 Patientinnen, die eine fehlende Tumoranalyse haben.

Herr Dr. Kulig: 43 plus 11 Missings, dann sind wir bei einer größeren Zahl von Patienten, wo wir es nicht genau sagen können. – Einfach um das einordnen zu können, habe ich die Nachfrage gestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, dazu.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Herr Kulig, ich verstehe Ihren Punkt. Ich würde sicher sein wollen: In Deutschland haben wir auch wegen des Gendiagnostikgesetzes festgesetzt, dass die Mutation im Tumorgewebe entscheidend ist für die Therapie, weil die Keimbahn-Testung nach dem Gendiagnostikgesetz in die humangenetische Beratung fällt, was wir nicht obligatorisch den Patientinnen vorschreiben mögen, was eine Riesenimplikation für die ganze Familie bedeutet. Wir würden größten Wert darauf legen, dass wir uns auf das begrenzen, was wir in Deutschland jetzt machen.

Das mit den Missings ist ein anderes Thema. Trotzdem: Wir nehmen in Deutschland die mit der Mutation, nachgewiesen im Tumorgewebe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Hahne.

Frau Hahne: Auch ich würde gerne auf die Tumordiagnostik eingehen und hinterfragen, inwieweit die genetischen Veränderungen klassifiziert worden sind, weil es bekanntermaßen eine Vielzahl unklassifizierter Varianten gibt. Insofern die Frage, ob nicht Patienten mit reiner Tumordiagnostik vielleicht unterversorgt worden sind und eine Therapie vorenthalten würde.

Das andere Thema, das angesprochen wurde. Das BRCA-Netzwerk, dem ich angehöre, ist Vertretung der Betroffenen bei Mutation. Wir plädieren ausgesprochen intensiv dafür, dass zumindest eine Aufklärung zum Thema erfolgt. Das möchte ich in dieses Gremium hineinbringen. Eine genetische Beratung im Anschluss ist ein anderes Thema, aber Aufklärung zu dem, was es bedeutet, eine Mutation zu tragen, finde ich explizit gegeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mühlenhoff.

Herr Dr. Mühlenhoff (AstraZeneca): Auch wir sind der Meinung, dass eine Aufklärung auf jeden Fall stattfinden sollte, egal welche Art der Testung stattfindet.

Vielleicht noch ganz kurz zu dem Punkt der Missings. Ja, es gibt Missings, aber in der Population, die wir untersucht haben, in der Zielpopulation, sind nur die Patientinnen drin, wo wir sicher eine BRCA-Mutation nachgewiesen haben. Somit ist das für die Ergebnisse und die Ergebnisinterpretation irrelevant.

Inwiefern Patientinnen möglicherweise unterversorgt wurden, die eine rein somatische Mutation haben, dazu ist zu sagen, dass die Analysen der somatischen Mutation erst nachträglich stattgefunden haben. Die BRCA-Mutation war kein Eingangskriterium für diese Studie, sei es im Tumor oder in der Keimbahn zu messen. Wir sehen, dass das einigermaßen verteilt ist bei den wenigen Patientinnen, die eine rein somatische Mutation haben. Das sind 18 Patientinnen in dieser Studie. Davon waren 8 Patientinnen im Olaparib-Arm und 10 Patientinnen im Placebo-Arm. Das sind zu wenige Patientinnen, um Hazard Ratios zu bestimmen. Aber wir sehen hier einen Trend in die Richtung der Ergebnisse beim PFS und OS, wie wir es in der gesamten Population der BRCA-Positiven sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schaaber.

Herr Schaaber: Ich habe eine Frage zur Lebensqualität. Es ist schon erwähnt worden, dass das nicht ganz optimal gelaufen ist oder dass die Daten nicht so aussagekräftig sind. Wenn man sich die unerwünschten Wirkungen ansieht – dazu hätte ich gerne eine Stellungnahme von Ihnen –, sieht man erhebliche Unterschiede, dass unerwünschte Wirkungen des Grades 3 und mehr bei 41 Prozent der Patientinnen aufgetreten sind, im Placebo-Arm bei rund 22 Prozent. Wenn man in die Einzelheiten geht, erkennt man, es sind unerwünschte Wirkungen, die nicht spurlos vorübergehen, angefangen von Übelkeit, Erbrechen usw., die häufiger auftreten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Mühlenhoff.

Herr Dr. Mühlenhoff (AstraZeneca): Es ist völlig richtig, dass wir diese Nebenwirkungen haben und dass wir etwa 40 Prozent Nebenwirkungen mit Grad 3 oder höher sehen. Das haben wir nicht nur in der Studie 19 so gesehen, sondern diese Zahlen decken sich mit allen Studien, in denen 400 mg Olaparib in der Monotherapie gegeben wurden. Nichtsdestotrotz haben wir gesehen, dass nur 6 Prozent der Patientinnen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen haben. Wir sehen in der Lebensqualität keine Verschlechterung

gegenüber Placebo. Alle Daten sprechen dafür, dass es die Lebensqualität nicht eingeschränkt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Schaaber.

Herr Schaaber: Das kann ich nicht ganz nachvollziehen. Die Lebensqualitätserfassung ist relativ früh abgebrochen worden. Inwieweit kann man eine solche Aussage ableiten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mühlenhoff.

Herr Dr. Mühlenhoff (AstraZeneca): Wenn man sich anschaut, wann diese Nebenwirkungen aufgetreten sind, dann sieht man, dass diese Nebenwirkungen insbesondere frühzeitig aufgetreten sind, innerhalb der ersten sechs Monate. In diesem frühen Zeitraum sind bei allen Patientinnen die Lebensqualitätsdaten erhoben worden. Wir haben eine Rücklaufquote von über 80 Prozent gehabt. Wir sehen in diesem Zeitraum, wo wir beide Daten vorliegen haben, wo die Ereignisse aufgetreten sind, keine besondere Beeinträchtigung der Lebensqualität.

Noch einmal zur Dauer der Nebenwirkungen. Das ist auch relevant. Die Nebenwirkungen treten relativ früh auf, sind aber in ihrer Dauer begrenzt. Das heißt, es ist nicht so, dass eine Patientin, die Erbrechen hat, dieses Erbrechen über Monate hat, sondern wir haben 0,05 Monate zum Beispiel beim Erbrechen. Das sind ein bis zwei Tage. Und dann war das wieder vorbei. Das ist wahrscheinlich der Grund, warum sich das in den Lebensqualitätsdaten nicht widerspiegelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Gerber-Grote.

Herr Dr. Gerber-Grote: Ich habe zwei Fragen zur Epidemiologie. Frage eins. Wir wissen alle, Eileiterkarzinom und primäres Peritonealkarzinom sind sehr selten. Geben Sie bitte dennoch eine Einschätzung, inwiefern sich das auf die Zahl der Patientinnen auswirken würde, die Sie ausgewiesen haben.

Frage zwei. Ich weiß, die Datenlage ist hier sehr schwierig. Sie haben die Daten von der Qualitätssicherung Ovarialkarzinom benutzt. Dazu zwei Nachfragen. Sie sagen zum einen, dass zwischen 40 und 60 Prozent der ovarialkarzinombehandelnden Kliniken beteiligt sind, aber es sind von den Patienten her weniger als 20 Prozent. Können Sie diesen Gegensatz einmal aufklären? Zum anderen klären Sie bitte auch auf, wie Sie zu der Einschätzung kommen, dass das repräsentative Daten sind. Denn das scheint mir gegebenenfalls nicht gegeben zu sein. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Bergner.

Herr Dr. Bergner (AstraZeneca): Zum einen sprechen Sie den Anteil der Eileiterkarzinome und Peritonealkarzinome an. Genaue Zahlen gibt es da wirklich nicht. Das können wir nicht einschätzen. Wir wissen nur, dass sie im Verhältnis zu den realen Ovarialkarzinomen deutlich geringer sind, nur ein kleiner Anteil quasi der Unterschätzung gegeben ist. Ich sehe es gerade: In der Studie waren es knapp 10 Prozent im Verhältnis zu der Gesamtstudienpopulation.

Zum Zweiten, zur Erhebung. Sie haben es im Dossier gesehen, hochkomplexe Indikationen. Wir mussten viele Stufen berücksichtigen, von der eingesetzten Therapie über die Therapie-

formen und auch der Patientenentscheidung. Wir gehen deswegen davon aus, dass wir mit dem Datensatz, den wir vorgelegt haben und den wir benutzt haben, eine sehr repräsentative Stichprobe haben. Nichtsdestotrotz sehen wir natürlich: Wir haben Kliniken, es ist ein selektionierter Datensatz. Aber wir glauben, die Ableitungen, die wir treffen können, sind sehr valide.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Gerber-Grote, zufrieden?

Herr Dr. Gerber-Grote: Zufrieden nicht, aber wahrscheinlich lässt sich das nicht beantworten. Ich wollte hier im Gremium auf diese Schwierigkeiten hinweisen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich wollte bei dem Punkt der Safety-Auswertung anknüpfen, der von der Patientenvertretung angesprochen wurde. Sie haben einen relativen Strauß von verschiedenen Auswertungen gemacht, vor dem Hintergrund der extrem unterschiedlichen Behandlungsdauern, verschiedenster naiver Proportionen, Inzidenzdichte, und Time-to-Event-Auswertungen, die sozusagen für die unterschiedlichen Behandlungsdauern adjustieren sollen. Das Interessante ist, dass dieser Parameter, CDC-IA ab Grad 3, SUEs und Gesamtzahl der UEs inklusive Laborparameter usw. jeweils nur in Einzelparametern signifikant wurden. So haben die SUEs bei der Risikodifferenz und nicht bei anderen einen Nachteil gezeigt. Vielleicht könnten Sie etwas dazu sagen, was Sie im Endeffekt für die adäquate Auswertung halten. Ist zum Beispiel die Inzidenzdichte bei dem ganz großen Unterschied überhaupt relevant?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Andersohn.

Herr Dr. Andersohn (AstraZeneca): Vielen Dank für diese Frage. Ich finde das für das Verständnis all der Zahlen, die vorgelegt worden sind, wichtig. Ich denke, angesichts der doch sehr unterschiedlichen Behandlungsdauern und damit Expositionszeiten in den beiden Behandlungsgruppen sind die naiven Raten, die relativen Risiken, das Odds Ratio und auch die Risikodifferenz mit sehr großer Vorsicht zu genießen. Von daher ist die Frage: Kann es in Einzelfällen vorkommen, dass ein relatives Risiko nicht signifikant ist und die Risikodifferenz schon?, nicht mehr von solcher Bedeutung. Tatsächlich kann das auch in anderen Situationen auftreten. Das hat etwas mit der Art zu tun, wie die Konfidenzintervalle und die p-Werte für die jeweiligen Effektschätzer berechnet werden.

Ich würde hier tatsächlich sagen, angesichts der Unterschiede in den Behandlungsdauern und der damit verbundenen Unterschiede in der Zeit unter Risiko, dass die Inzidenzdichten und die Time-to-Event-Analysen, also die Hazard Ratios, tatsächlich das sind, was ich methodisch für am angemessensten halten würde.

(Frau Dr. Chr. Müller: Darf ich nachfragen?)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Klar, Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Chr. Müller: Das gilt auch für die Inzidenzdichten vor dem Hintergrund der sehr unterschiedlichen Werte? Das sehen Sie trotzdem nicht unproblematisch? Es wird ja diskutiert. Man muss überlegen: Was bewertet man?

Herr Dr. Andersohn (AstraZeneca): Wenn man Inzidenzdichte und Hazard Ratio miteinander vergleicht: beide haben gewisse Grundannahmen, die eingehen. Bei der Inzidenzdichte ist es die Annahme, dass die Dichte über die Zeit relativ homogen verteilt ist. Das ist hier natürlich ein Problem. Bei der Time-to-Event-Analyse ist die Annahme, dass wir über die Zeit proportionale Risiken haben, das heißt, sie müssen nicht gleich verteilt sein, aber sie müssen sich in den Behandlungsgruppen über die Zeit zumindest gleichmäßig verändern. Von der klinischen Erfahrung her ist es das, was wir in derartigen Situationen am häufigsten sehen. Das heißt, wenn Sie zwischen diesen beiden noch ein Ranking machen wollen, dann würde ich das Hazard Ratio an die erste Stelle stellen.

Frau Dr. Chr. Müller: Also, Time-to-Event-Analyse ist die geeignete Analyse. Das heißt, es bliebe bei CDC-IA > Grad 3 ein Nachteil, der aus Ihrer Sicht vernünftigerweise unter Prüfung der Annahmen und sonst nichts, keine SUE-Nachteile. Ich sage: bewertbar wäre. Ich sage nicht, dass sie nicht da sind. Sie sind noch da.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir sollten das strukturiert im Rahmen eines Frage-Antwort-Spiels machen und nicht in eine private Diskussion ausarten lassen. – Herr Dr. Andersohn, bitte schön, zur Antwort. Es ist sicher spannend, aber ich weiß nicht, ob das am Ende noch zielführend ist für die Bewertung.

Herr Dr. Andersohn (AstraZeneca): Ich stimme Ihnen zu, was die Bewertung unter der Bewertungslogik p-Wert und Konfidenzintervall angeht. Dennoch ist es natürlich so – das muss man ganz klar sagen –, dass es Ereignisse geben kann, für die wir die Signifikanz nicht sehen, welche aber trotzdem von klinischer Relevanz sind und die man als Signal, als Hinweis auf das Vorliegen eines Profils sehen muss.

(Frau Dr. Chr. Müller: Danke!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hasenbein.

Herr Dr. Hasenbein: Mich würde im Zusammenhang mit der Erhebung der Lebensqualität interessieren, wo Sie auf Verbesserungen, Verschlechterungen oder keine Änderungen rechnerisch Bezug nehmen, wie Sie die klinische Differenz, die zur Bestimmung dieser Kategorien wichtig ist, gewählt haben, wie Sie auf diese Kategorienbildung gekommen sind. Das scheint nicht durch die Literatur begründet zu sein.

Vielleicht darf ich noch eine zweite Frage anschließen, zu einem zweiten Endpunkt, der nicht berücksichtigt wurde. Die Zeit bis zur ersten bzw. zur zweiten Folgetherapie wird im Dossier durchaus als patientenrelevant dargestellt. Allerdings sind der Entscheidungsprozess und letztendlich das Entscheidungsergebnis total intransparent in der Studie. Hätte es aus Ihrer Sicht eine Möglichkeit gegeben, diese Daten empirisch zu gewinnen, um, wenn man schon keine manualartige Vorgabe für diesen Entscheidungsprozess macht, zu sehen, wie dieser Entscheidungsprozess, der für die Patientinnen tatsächlich sehr wichtig ist, abgelaufen ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Andersohn.

Herr Dr. Andersohn (AstraZeneca): Ich würde zum ersten Teil der Frage Stellung nehmen. Tatsächlich gibt es, soweit uns das bekannt ist, aus der Literatur keine ausreichend validierten Grenzen, für die man sagen würde, das sind Größenordnungen, wo man einen relevanten Unterschied tatsächlich definieren oder sehen würde. Von daher war das eine Einschätz-

zung, die, soweit mir das bekannt ist, nur auf einer allgemeinen Einschätzung des Fragebogens, der Anzahl von Maximalpunkten und der daraus abgeleiteten im Sinne von Face Validity wahrscheinlich klinisch relevanten Unterschiede beruht. Mir sind auch keine anderen Daten dafür bekannt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bergner.

Herr Dr. Bergner (AstraZeneca): Ich würde zu dem Thema TFST/TSST kommen. Wir hatten es schon in der Stellungnahme thematisiert. Die Sache ist jene: Wir sind bei der Entscheidung für eine Folgetherapie völlig frei zwischen Arzt und Patient. Das ist außerhalb der Studie gelaufen. Dieser Punkt – Frau Büchner hat ihn im Eingangsstatement schon erwähnt – ist versorgungsrelevant. Das ist die Situation, wie wir sie hier in onkologischen Praxen und Kliniken haben. Die Entscheidung wird aufgrund der patientenindividuellen Situation getroffen, für jede einzelne Patientin in der entsprechenden Therapielinie. Dass wir gleichgerichtete Effekte sehen, besonders im Hinblick auf die heterogene Patientenpopulation – wir haben unterschiedlichste Therapielinien –, macht es noch einmal versorgungsrelevanter, welche Daten hätten erhoben werden können, um empirisch zu definieren, was die Therapieentscheidung ist. Ich glaube, da würden wir so vielfältige Antworten aus den Daten bekommen, wie wir Patienten in der Studie hatten. Ob das die Aussagekraft für einen Effekt stärken würde, wo es um die Therapieentscheidung geht, ist dann doch sehr fraglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, Sie hatten sich noch gemeldet. Vielleicht können Sie kurz auf die Fragestellung eingehen, ob die Bestimmung des PFS in der Studie auf die Feststellung des Progresses in der Versorgung übertragbar ist. Hier ist nur alle drei Monate gemessen worden. Das, was in der Klinik abgebildet ist, wird logischerweise in kürzeren Abständen gemessen. – Aber bitte schön, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist ein ganz kritischer Punkt. Eine der wichtigsten Studien der letzten zehn Jahre beim Ovarialkarzinom ist eine Studie, die sich getraut hat, Tumormarkerbestimmung gegen Nichttumormarkerbestimmung zu randomisieren. Es war Jahrzehnte üblich, dass beim Anstieg des Tumormarkers das Rezidiv definiert wurde, der Progress, und dann behandelt wurde. Dann ist randomisiert worden, die Hälfte bekommt keinen Tumormarker, und die andere bekommt Tumormarker. Die Überlebenszeit war völlig identisch. Seitdem wird Tumormarker nicht mehr genommen, um progressionsfreies Überleben zu definieren. Der Punkt, auf den ich hinaus will, ist: Deswegen ist für uns der Therapiewechsel so wichtig. Das ist wichtiger als ein Bild, das hübsch aussieht. Zeit bis zur nächsten Therapie: Es muss offensichtlich einen Grund für den behandelnden Arzt geben, dass er der Patientin rät: Jetzt machen wir etwas daraus. Deswegen finden wir das beim Ovarialkarzinom enorm wichtig, aber auch weil wir diese Lernerfahrung in den letzten Jahren gemacht haben, dass wir von dem, was wir manchmal als Tumormarkerterror bezeichnen – der Wert steigt an, der Patient fühlt sich deswegen schlechter, weil der Tumormarker ansteigt, hat aber sonst keine Beschwerden gehabt –, endlich weggekommen sind. Deswegen finden wir die Zeit bis zur nächsten Therapie klinisch, auch wenn es schwerer zu definieren ist, für einen höchst relevanten Parameter.

Eigentlich habe ich mich wegen eines anderen Punkts gemeldet. Es ist ein ganz besonderes Verfahren, das Sie haben. Ich glaube, in der Onkologie gibt es nur ein Beispiel, wo wir über ein Präparat sprechen, wo wir „gesunde“, also nicht mehr symptomatische Patienten behandeln werden. In der Onkologie, in der palliativen Situation haben wir den Progress, ein zwei-

tes, drittes Rezidiv, und dann behandeln wir. Ich glaube, das einzige ähnliche Verfahren ist Sipuleucel-T, dieser Impfstoff beim Prostatakarzinom, wo wir asymptomatische oder gering symptomatische Patienten randomisiert haben, plus/minus Vaccine. Das ist jetzt hier ähnlich. Sie haben auf die Nebenwirkungen hingewiesen. Ich glaube, hier ist ganz auffällig, dass 20 Prozent schwere Nebenwirkungen im Placebo-Arm da waren. Das passt aber, weil die Patienten mit den Nebenwirkungen in die Therapie hineingelaufen sind. Aber das Besondere ist, dass wir im Grunde Patienten, die Ruhe haben würden, randomisieren, in der Hoffnung, dass sie die nächste Therapie später bekommen oder gar nicht. Deswegen glaube ich, dass das anders ist als bei anderen Verfahren, auch was Lebensqualität angeht. Wahrscheinlich ist das Sipuleucel-T-Verfahren durchaus ein Vergleich. Damals war das Besondere, dass das progressionsfreie Überleben überhaupt nicht besser wurde, auch die Lebensqualität nicht, aber sie haben zwei Monate länger gelebt, und dann haben sie nicht quantifizierbar entschieden. Hier ist es schwierig mit der Überlebenszeit. Dafür ist die Zeit bis zur nächsten Therapie relevant. Deswegen haben wir uns für ein positives Votum ausgesprochen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mayer, bitte.

Herr Dr. Mayer: Hier wollte ich nachfragen, Herr Wörmann. Sie sagten, die Zeit bis zur nächsten Therapie ist relevant. Das war auch die Frage von der Fachberatung Medizin. Kann man das operationalisieren? Kann man sozusagen nachvollziehen? Denn im Endeffekt sind wir wieder bei der Progressfeststellung. Wenn man einen radiologischen Befund oder eine Art von Messergebnis hat, stellt das die Grundlage dar. Wenn ich parallel Symptome oder andere für die Patienten relevante Begleitumstände heranziehen kann, dann ist das für mich nachvollziehbar, wenn Sie sagen: Zeit bis zur nächsten Folgetherapie. Es ist genau die Frage: Wie wird das im Einzelfall operationalisiert? Ist das nur das radiologische Progressergebnis, oder sind es andere, für mich nicht ganz klare Kriterien?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, es ist die Linie, die wir seit ein paar Jahren für uns fortzusetzen versuchen. Progressionsfreies Überleben alleine reicht mir nicht als Parameter. Wir haben es bei der chronischen lymphatischen Leukämie durchdiskutiert. Da steigen die Werte an. Der Patient fühlt sich wohl. Das ist formal ein Progress, aber wir ändern nichts. Wir würden denken, das reicht uns nicht, auch wenn das in den Studien anders getestet wurde. Wir schauen immer, ob es irgendetwas anderes gibt. Für uns wäre eine neue Therapie, was wahrscheinlich Platin oder etwas anderes wäre, ein relevanter Punkt. Für uns wäre das Kriterium PFS plus ein patientenrelevanter Parameter hier erfüllt. Allein PFS finde ich genauso schwierig, weil wir dann Labor- oder Bildbefunde behandeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schaue in die Runde: Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich Ihnen die Gelegenheit geben, aus Ihrer Sicht zusammenzufassen, wenn Sie das wünschen, was in der letzten Stunde und 15 Minuten diskutiert worden ist. – Frau Büchner, bitte.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Sehr gerne. – Wir möchten tatsächlich noch einmal unterstreichen: Das Gesamtkonglomerat, das Herr Professor Wörmann angesprochen hat, von PFS mit einem Vorteil von 6,9 Monaten, Zeit bis zur nächsten Therapie von 9,4 Monaten, einem Overall-Survival-Vorteil von 8,3 Monaten, von einem Produkt, zu dem es bisher keine

Therapiealternativen gab, ist ein maßgeblicher patientenrelevanter Vorteil und zeigt sich in validen Studiendaten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank dafür, dass wir die letzte gute Stunde hier diskutieren konnten. Wir werden das selbstverständlich in unsere Bewertung einfließen lassen, was noch an Aussagen diskutiert worden ist. Danke, dass Sie da waren. Dann können wir diese Anhörung beenden.

Schluss der Anhörung: 12.18 Uhr