



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

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

Olaparib

Vom 16. Januar 2020

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekosten	15
4.	Verfahrensablauf	15
5.	Beschluss	17
6.	Anhang	26
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	26
B.	Bewertungsverfahren	31
1.	Bewertungsgrundlagen	31
2.	Bewertungsentscheidung	31
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	31
2.2	Nutzenbewertung	31
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	31
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	31
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	31
2.2.4	Therapiekosten	31
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	32
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	33
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	37
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	38
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	38
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	40
5.1	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH	40
5.2	Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH	79

5.3	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	84
5.4	Stellungnahme der DGGG, DGHO und NOGGO.....	94
5.5	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.....	113
5.6	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	119
5.7	Stellungnahme der Tesaro Bio Germany GmbH.....	126
5.8	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	131
D.	Anlagen.....	135
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	135
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	153

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Am 12. Juni 2019 hat Olaparib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten:

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 10. Juli 2019, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Olaparib mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Oktober 2019 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht

und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Olaparib (Lynparza®) gemäß Fachinformation

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

- Beobachtendes Abwarten

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:
Bevacizumab, Carboplatin, Cisplatin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Epirubicin, Paclitaxel, Treosulfan und Melphalan.
- zu 2. Es kommen keine nicht-medikamentösen Behandlungen in Betracht.
- zu 3. Es liegen keine Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor.
- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Demnach liegt insgesamt für die Erhaltungstherapie nach vorheriger platinbasierter Erstlinien-Chemotherapie des fortgeschrittenen BRCA-mutierten high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms nur eine limitierte Evidenz vor. Aus den vorliegenden Leitlinien kann nicht abgeleitet werden, dass eine Erhaltungstherapie regelhaft im vorliegenden Anwendungsgebiet empfohlen wird. Konkret spricht die S3-Leitlinie² zur Primärbehandlung von Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet eine starke Empfehlung für eine Erstlinienchemotherapie aus. Bezüglich möglicher chemotherapeutischer Erhaltungstherapien führt die Leitlinie aus, dass diese nach Abschluss der Primärtherapie nicht durchgeführt werden sollen. Die zusätzliche Gabe von Bevacizumab in Kombination zur primären Chemotherapie und fortan als Erhaltungstherapie kann gemäß der S3-Leitlinie erwogen werden. Die Erhaltungstherapie mit Bevacizumab, kommt nach Zulassungsstatus dann in Betracht, wenn die Primärtherapie ebenfalls die Anwendung von Bevacizumab beinhaltete. In der Gesamtschau legt der G-BA daher das beobachtende Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet fest.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Olaparib wie folgt bewertet:

Für Olaparib als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder

² Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren; Langversion 2.1 [online]. AWMF-Registernummer: 032/035OL.

primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung von Olaparib Daten der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten und gegenwärtig noch laufenden Phase-III-Studie SOLO1 vorgelegt.

Insgesamt wurden zu Studienbeginn in die Hauptkohorte der Studie SOLO1 391 erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO (Fédération-Internationale-de-Gynécologie-et-d'Obstétrique) Stadium III oder IV) high-grade serösem oder high-grade endometrioidem Ovarialkarzinom und einem ECOG-PS ≤ 1 eingeschlossen, die auf eine vorangehende platinhaltige Erstlinienchemotherapie angesprochen hatten (vollständig oder partiell). 375 (ca. 96 %) der Patientinnen wiesen Tumore seröser Histologie, 16 der Patientinnen (ca. 4 %) wiesen Tumore nicht seröser Histologie auf. Alle Patientinnen wiesen eine Mutation in den Genen BRCA (Breast Cancer Susceptibility Gene) 1 oder BRCA2 auf. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 (Olaparib N = 260; Placebo N = 131) stratifiziert nach dem Ansprechen auf die platinhaltige Erstlinienchemotherapie (vollständig / partiell).

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

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

Die Entscheidung über die Art der Folgetherapie nach Therapieabbruch liegt im Ermessen des Prüfarztes. Ein Wechsel vom Placeboarm zu einer Behandlung mit Olaparib ist gemäß dem Studiendesign jedoch nicht erlaubt. Weiterhin ist eine Entblindung der Patientinnen und der Prüfarzte im Zusammenhang mit der Einleitung einer Folgetherapie zwar nicht explizit vorgesehen, insgesamt wurden zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts dennoch bereits insgesamt 90 Patientinnen (23 %) im bisherigen Studienverlauf entblindet.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse basieren auf dem ersten, vorab geplanten Datenschnitt nach etwa 196 Progressionsereignissen vom 17. Mai 2018. Der Nutzenbewertung liegt dieser Datenschnitt zugrunde. Die finale Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben ist nach Eintreten von 60 % der Ereignisse geplant.

Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Leitlinien empfehlen zur Nachsorge bei Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet primär eine symptomorientierte Herangehensweise mit körperlichen und gynäkologischen Untersuchungen. Eine routinemäßige apparative Diagnostik oder Markerbestimmung soll dagegen bei symptomfreien Patientinnen nicht durchgeführt werden. Sollte dennoch ein Rezidivverdacht durch einen erhöhten Cancer Antigen-125-Wert (CA-125) begründet sein, so sollte das weitere diagnostische Vorgehen individuell mit den Patientinnen diskutiert werden. Auch bezüglich der Einleitung von Folgetherapien messen Leitlinien der individuellen Absprache bzw. Entscheidungsfindung mit den Patientinnen einen hohen Stellenwert bei.

In der Studie SOLO1 sind dagegen regelmäßige Untersuchungen anhand bildgebender Verfahren zur Diagnose einer Progression vorgesehen, womit sich Abweichungen bei der Umsetzung des beobachtenden Abwartens feststellen lassen. Jedoch kann in der Studie

SOLO1 im Ermessen des Prüfarztes über einen Behandlungsabbruch bzw. eine Weiterbehandlung nach Progress gemäß RECIST – und damit folglich über den Zeitpunkt der Einleitung einer Folgetherapie – entschieden werden. Zudem wurden im Studienverlauf, wie bereits erwähnt, bisher insgesamt 90 Patientinnen entblindet (Olaparib: 38 [14,6 %] Patientinnen; Placebo: 52 [39,7 %] Patientinnen), davon nahezu alle nach Krankheitsprogression (34 [13,1 %] im Olaparib-Arm und 51 [39,0 %] im Kontrollarm). Dies weist darauf hin, dass die Entblindung auch mit Hinblick auf die Einleitung der Folgetherapie erfolgte und die Patientinnen gemeinsam mit dem Prüfarzt über Folgetherapien entschieden haben.

Trotz verbleibender Unsicherheiten wird das Vorgehen in der Studie SOLO1 als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten gewertet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben ist in der Studie SOLO1 definiert als Zeit von Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache.

Bis zum Datenschnitt vom 17. Mai 2018 verstarben insgesamt 82 Patienten, 55 im Interventionsarm (21,2 %) und 27 im Vergleichsarm (20,6 %). Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Studienarmen noch nicht erreicht. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Hazard Ratio (HR) = 0,95 [0,60, 1,53]; p-Wert = 0,890). Ein Zusatznutzen von Olaparib ist in der Kategorie Mortalität somit nicht belegt.

Hierbei ist einschränkend zu berücksichtigen, dass die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben insbesondere aufgrund der bisher geringen Ereignisraten in den Studienarmen und der relativ kurzen Beobachtungsdauer noch wenig aussagekräftig sind. Die vorliegende Datenlage erlaubt somit noch keine abschließende Bewertung zum Gesamtüberleben. Die finale Analyse hierzu steht aus der derzeit noch laufenden Studie noch aus.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1)

Das PFS1 stellt den primären Endpunkt der Studie SOLO1 dar. Es ist operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur objektiven Krankheitsprogression nach RECIST oder Tod jeglicher Ursache. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt im Vergleichsarm 13,8 Monate, im Interventionsarm wurde sie noch nicht erreicht. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Olaparib (HR = 0,30 [0,23; 0,41]; p-Wert < 0,0001).

Bei dem Endpunkt PFS1 handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wird bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression erfolgt nach RECIST-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren.

Dieses Vorgehen entspricht nicht den Empfehlungen in dieser Indikation. So soll gemäß der deutschen S3-Leitlinie² bei symptomfreien Patientinnen keine routinemäßige apparative Diagnostik oder Markerbestimmung durchgeführt werden, da keine Verlängerung des Gesamtüberlebens bei einem früheren Beginn einer Folgetherapie erwartet wird. Erst bei vorliegender Symptomatik soll eine Folgetherapie eingeleitet werden.

Unter Berücksichtigung der aufgeführten Aspekte wird der Endpunkt PFS1 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)

Das PFS2 ist in der Studie SOLO1 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten Krankheitsprogression (Beurteilung mittels bildgebender Verfahren, CA-125³ Messung oder anhand von Symptomen) oder Tod folgend auf eine erste Progression (PFS1).

In der Studie SOLO1 wurde das mediane PFS2 zum ersten Datenschnitt vom 17. Mai 2018 im Interventionsarm nicht erreicht. Für den Kontrollarm beträgt das mediane PFS2 zu diesem Zeitpunkt 41,9 Monate. Die Überlebenszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Olaparib gegenüber Placebo.

Bei dem Endpunkt PFS2 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.

Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression des Endpunkts PFS2 erfolgte mittels bildgebender Verfahren, durch laborparametrische Erhebungen (CA-125 Messung oder anhand von Symptomen (symptomatischer Progress)). Jedoch wurde insgesamt nur für vier Patientinnen (1,0 %) mit einem PFS2-Ereignis ein symptomatischer Progress als Grund für die Diagnose angegeben. Zudem soll, wie bereits für den Endpunkt PFS1 diskutiert, bei symptomfreien Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet keine routinemäßige apparative Diagnostik sowie keine Markerbestimmung, insbesondere keine Bestimmung des CA-125-Levels, durchgeführt werden. Unter Berücksichtigung der aufgeführten Aspekte wird der Endpunkt PFS2 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Rezidive

Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt im Dossier Endpunkte zum Komplex „Rezidive“ und legt dabei, basierend auf einer Teilpopulation der Patientinnen, die folgenden post hoc definierten Operationalisierungen vor:

- Rezidivrate: Anteil der Patientinnen mit neuer Zielläsion / Nichtzielläsion.
- Rezidivfreies Überleben (RFS): kombinierter Endpunkt aus Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten einer neuen Zielläsion / Nichtzielläsion oder Tod jedweder Ursache.
- Zeit bis zum Rezidiv: operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer neuen Zielläsion / Nichtzielläsion.

Die Auswertungen basieren dabei auf den Erhebungen zum PFS1 zu denjenigen Patientinnen, die bei Randomisierung ein vollständiges Ansprechen auf die vorangehende platinhaltige Erstlinienchemotherapie zeigten (etwa 82 % der PFS-Population). Für diese Teilpopulation definiert der pharmazeutische Unternehmer jede festgestellte neue Zielläsion / Nichtzielläsion gemäß RECIST als Rezidiv. Hierbei geht er von einem kurativen Therapieansatz aus und interpretiert das Auftreten eines Rezidivs als Scheitern eines Heilungsversuchs.

Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse ist bei der weit überwiegenden Anzahl der Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet im weiteren Krankheitsverlauf von einem Rezidiv bzw. einem Progressionsereignis auszugehen. Mehrere Studien^{4,5} zeigen selbst nach komplettem klinischen oder pathologisch kompletten

³ Cancer Antigen - 125

⁴ Chen H, Fang F, Liu GJ, Xie HY, Zou J, Feng D. Maintenance chemotherapy for ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev 2013; (6): CD007414.

Ansprechen eine hohe Rate an Rezidiven nach einer platinhaltigen Erstlinienchemotherapie. Auch die Ergebnisse der Studie SOLO1 weisen eine hohe Rezidivrate von etwa 70 % nach 5 Jahren Studiendauer bei Patientinnen mit einem vollständigen Ansprechen bei Randomisierung im Vergleichsarm aus. Auch aus den von klinischen Experten im vorliegenden Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Einschätzungen geht nicht hervor, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich von einem kurativen Therapieansatz ausgegangen werden kann.

Ob durch den Einsatz von Olaparib in der Erhaltungstherapie eine kurative Situation entstehen könnte, ist derzeit nicht abschließend beurteilbar, da die Ergebnisse der Studie SOLO1 aufgrund der relativen kurzen Beobachtungszeit zum vorliegenden Datenschnitt eine geringe Aussagekraft besitzen.

Die Ergebnisse zu den Endpunkten zum Komplex „Rezidive“ werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)

Zur Beurteilung des Gesundheitszustands der Studienpatienten legt der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 7 Punkte und um ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vor.

Anstelle der Responderanalysen werden in der Dossierbewertung des IQWiG Analysen von Mittelwertunterschieden herangezogen. Der Unterschied zwischen den Studienarmen ist hinsichtlich der Mittelwertdifferenz nicht statistisch signifikant.

Die der Herleitung der MID für die Responderanalysen zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) wird vom IQWiG als nicht geeignet eingestuft, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt wird. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-PS und FACT-G Summenscore vom IQWiG als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet.

Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.

Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung.

Insgesamt zeigen sich bezüglich der Morbidität anhand der zur Bewertung herangezogenen Endpunkte weder Vor- noch Nachteile durch eine Behandlung mit Olaparib.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie SOLO1 anhand des krankheitsspezifischen Fragebogens FACT-O erfasst. Es zeigt sich im Gesamtscore für die mittlere Veränderung zu Monat 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2, womit sich

⁵ Coleman RL, Monk BJ, Sood AK, Herzog TJ. Latest research and treatment of advanced-stage epithelial ovarian cancer. Nat Rev Clin Oncol 2013; 10(4): 211-224.

nicht ableiten lässt, dass ein relevanter Effekt vorliegt. Ein Zusatznutzen von Olaparib ist somit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

In der Studie SOLO1 haben ca. 99 % der Patienten im Interventionsarm und ca. 92 % der Patienten im Vergleichsarm ein unerwünschtes Ereignis erfahren. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE

In der Studie SOLO1 haben ca. 21 % der Patienten im Interventionsarm und ca. 12 % der Patienten im Vergleichsarm ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erfahren. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

In der Studie SOLO1 haben ca. 39 % der Patienten im Interventionsarm und ca. 19 % der Patienten im Vergleichsarm ein schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3) erfahren. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib.

Therapieabbruch wegen UE

Zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts haben im Interventionsarm ca. 12 % der Patientinnen und im Vergleichsarm ca. 2 % der Patientinnen die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Olaparib.

Spezifische UE

Im Bereich der spezifischen unerwünschten Ereignisse liegen jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Olaparib bezüglich Anämie (PT, schwere UE), Geschmacksstörung (PT, UE), Dyspnoe (PT, UE), Übelkeit (PT, UE), Stomatitis (PT, UE), Erbrechen (PT, UE), Muskelspasmen (PT, UE), Asthenie (PT, UE) und Schleimhautentzündung (PT, UE) vor.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen negative Effekte für Olaparib gegenüber dem beobachtenden Abwarten durch eine Zunahme von schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen wegen UE. Im Detail zeigen sich die negativen Effekte auch im Bereich der spezifischen UE.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Olaparib als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben, liegen

Ergebnisse aus der Studie SOLO1 zum Gesamtüberleben, zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Olaparib und dem beobachtenden Abwarten. Für das Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Olaparib somit nicht belegt. Die vorliegenden Daten zu diesem Endpunkt sind jedoch insbesondere aufgrund der bisher geringen Anzahl eingetretener Ereignisse noch wenig aussagekräftig und daher nicht abschließend bewertbar. Der finale Datenschnitt zum Gesamtüberleben aus der derzeit laufenden Studie steht noch aus.

Bezüglich der Morbidität zeigen sich anhand der zur Bewertung herangezogenen Endpunkte insgesamt weder Vor- noch Nachteile durch eine Behandlung mit Olaparib.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt im Gesamtscore des krankheitsspezifischen Fragebogens FACT-O ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib vor. Es lässt sich jedoch nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass dieser Effekt klinisch relevant ist.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich negative Effekte für Olaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch eine Zunahme von schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen wegen UE. Im Detail zeigen sich die negativen Effekte auch im Bereich der spezifischen UE.

Insgesamt ist anhand der vorliegenden Datenlage eine abschließende Abwägung der positiven und negativen Effekte von Olaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich. Für Olaparib als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben, ist in Zusatznutzen nicht belegt.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Olaparib findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Die für die vorliegende Bewertung aus der Studie SOLO1 zur Verfügung stehenden Daten zum Gesamtüberleben sind aufgrund einer geringen Anzahl an Ereignissen zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts noch wenig aussagekräftig. Aus der derzeit noch laufenden Studie steht die finale Analyse zum Gesamtüberleben noch aus.

Vor dem Hintergrund, dass klinische Daten zum Gesamtüberleben erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib vorliegen. Die Befristung ermöglicht eine Einbeziehung der erwarteten finalen Ergebnisse aus der Studie SOLO1 in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V.

Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.04.2024 als angemessen erachtet.

Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die für das Jahr 2024 erwarteten Ergebnisse aus der finalen Analyse zum Gesamtüberleben sowie zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der Studie SOLO1 vorgelegt werden.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Abs. 1 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für Olaparib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Olaparib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Abs. 1 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für Olaparib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Olaparib:

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde das beobachtende Abwarten bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie SOLO1 vor. Der in dieser Studie durchgeführte Placebo-Vergleich entspricht hinreichend der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Beobachtendes Abwarten“.

In der Endpunktkategorie Mortalität lassen die vorläufigen Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben keine abschließende Bewertung der Effekte zu. Auf Basis der vorliegenden Daten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben zwischen den Studienarmen. Die finalen Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben aus der derzeit noch laufenden Studie stehen aus.

Bezüglich der Morbidität zeigen sich anhand der zur Bewertung herangezogenen Endpunkte weder Vor- noch Nachteile durch eine Behandlung mit Olaparib.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Olaparib im Gesamtscore des FACT-O, wobei sich allerdings nicht ableiten lässt, dass es sich hierbei um einen relevanten Effekt handelt.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Olaparib bei schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3), Therapieabbrüchen wegen UE und im Detail im Bereich der spezifischen UE.

In Anbetracht der derzeit wenig aussagekräftigen Daten zum Gesamtüberleben können die Ergebnisse nicht abschließend bewertet werden. Im Ergebnis wird festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Olaparib nicht belegt ist.

Der Beschluss ist bis zum 01.04.2024 befristet.

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die für das Jahr 2024 erwarteten Ergebnisse aus der finalen Analyse zum Gesamtüberleben sowie zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der Studie SOLO1 vorgelegt werden.

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).

Dem Beschluss werden bezüglich der Patientenzahl die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass es sich hierbei um eine Unterschätzung handelt. Insbesondere die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommene Eingrenzung der Zielpopulation anhand von Anteilswerten für BRCA-Mutationstestungen führt dazu, dass die Patientenzahlen als unterschätzt betrachtet werden können. Weiterhin bestehen tendenzielle Unterschätzungen einerseits zu der geschätzten Inzidenz zu Eierstock-, Eileiter- und Peritonealkarzinome und andererseits zu den im aktuellen Betrachtungsjahr progredienten Patientinnen in ein fortgeschrittenes Stadium. Zusätzlich fehlt ein Herleitungsschritt zu epithelialen, invasiven Formen des Ovarialkarzinoms. Daneben bestehen Unsicherheiten zu der vom pharmazeutischen Unternehmer verwendeten Operationalisierung zum Ansprechen auf eine platinbasierte Erstlinienchemotherapie.

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: 17. Oktober 2019).

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

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Dezember 2019).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Olaparib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Olaparib	300 mg	600 mg	4 x 150 mg	365	1.460 x 150 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Olaparib	112 FTA	6.730,08 €	1,77 €	381,08 €	6.347,23 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. Dezember 2019

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Februar 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 10. Juli 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Olaparib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 11. Juli 2019 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Olaparib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. Oktober 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Oktober 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. November 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 26. November 2019 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 7. Januar 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Januar 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. Februar 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	20. November 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	26. November 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	4. Dezember 2019 18. Dezember 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Januar 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Januar 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Januar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Vom 16. Januar 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Januar 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 22. November 2019 (BAnz AT 10.02.2020 B1), wie folgt zu ändern:

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

Olaparib

Beschluss vom: 16. Januar 2020

In Kraft getreten am: 16. Januar 2020

BAnz AT 28.02.2020 B2

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

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Beobachtendes Abwarten

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁶

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

Studie SOLO1: Olaparib vs. Placebo

Mortalität

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

Morbidität

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

(Fortsetzung)

⁶ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-56) sofern nicht anders indiziert.

⁷ Olaparib: Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, Modul 4A vom 8. Juli 2019

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

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

Endpunkt	Olaparib		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
ng (PT, UEs)		[k. A.] 68 (26,2)		[k. A.] 5 (3,8)	[3,32; 21,27] < 0,001
Dyspnoe (PT, UEs)	260	n. e. [k. A.] 39 (15,0)	130	n. e. [k. A.] 7 (5,4)	2,49 [1,18; 6,10] 0,029
Übelkeit (PT, UEs)	260	0,3 [k. A.] 201 (77,3)	130	n. e. [k. A.] 49 (37,7)	3,31 [2,44; 4,58] < 0,001
Stomatitis (PT, UEs)	260	n. e. [k. A.] 23 (8,8)	130	n. e. [k. A.] 3 (2,3)	3,62 [1,26; 15,30] 0,025
Erbrechen (PT, UEs)	260	n. e. [k. A.] 104 (40,0)	130	n. e. [k. A.] 19 (14,6)	3,08 [1,94; 5,18] < 0,001
Muskelspasmen (PT, UEs)	260	n. e. [k. A.] 17 (6,5)	130	n. e. [k. A.] 1 (0,8)	7,61 [1,55; 137,23] 0,021
Asthenie (PT, UEs)	260	n. e. [k. A.] 63 (24,2)	130	n. e. [k. A.] 16 (12,3)	2,06 [1,22; 3,68] 0,008
Schleimhautentzündung (PT, UEs)	260	n. e. [k. A.] 17 (6,5)	130	n. e. [k. A.] 1 (0,8)	7,69 [1,57; 138,62] 0,022
^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung ^b Anzahl der Patientinnen, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. ^c MMRM-Auswertung adjustiert bezüglich Behandlung, Visite und Wert zu Baseline, sowie Interaktionsterme für Behandlung und Visite, Wert zu Baseline und Visite ^d Eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung, eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Intervention. ^e Auswahl nach der Methodik des IQWiG; Auswahl anhand der in der Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MID = Minimal important difference; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n =					

Endpunkt	Olaparib		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; vs. = versus					

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

ca. 70 – 325 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Lynparza® (Wirkstoff: Olaparib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. November 2019):

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. Dezember 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Inkrafttreten

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

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

Berlin, den 16. Januar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Freitag, 28. Februar 2020
BA nz AT 28.02.2020 B2
Seite 1 von 5

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Olaparib (neues Anwendungsgebiet:
high-grade epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom,
BRCA-Mutation, Erhaltungstherapie)**

Vom 16. Januar 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Januar 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BA nz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 22. November 2019 (BA nz AT 10.02.2020 B1), wie folgt zu ändern:

I.

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

Olaparib

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

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Beobachtendes Abwarten

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Studie SOLO1: Olaparib vs. Placebo

Mortalität

Endpunkt	Olaparib		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben	260	n. e. 55 (21,2)	131	n. e. 27 (20,6)	0,95 [0,60; 1,53] 0,890

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



Morbidität

Endpunkt	Olaparib		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a

Progressionsfreies Überleben (PFS1)²

	260	n. e. [k. A.] 102 (39,2)	131	13,8 [k. A.] 96 (73,3)	0,30 [0,23; 0,41] < 0,0001 AD = n. b.
--	-----	--------------------------------	-----	------------------------------	--

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung

MID 7	260	18,4 [k. A.] 140 (53,8)	131	15,6 [k. A.] 79 (60,3)	0,99 [0,75; 1,31] 0,888
MID 10	260	19,4 [k. A.] 137 (52,7)	131	15,6 [k. A.] 79 (60,3)	0,95 [0,72; 1,25] 0,647

Endpunkt	Olaparib		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N ^b	Werte Studienbeginn MW (SD) Änderung nach 24 Monaten MW (SE)	N ^b	Werte Studienbeginn MW (SD) Änderung nach 24 Monaten MW (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)^d (ergänzend dargestellt)

	237	77,1 (15,40) 1,85 (0,66)	127	80,4 (13,09) 2,06 (0,95)	-0,21 [-2,49; 2,07]; 0,854
--	-----	-----------------------------	-----	-----------------------------	----------------------------------

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Olaparib		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N ^b	Werte Studienbeginn MW (SD) Änderung nach 24 Monaten MW ^c (SE)	N ^b	Werte Studienbeginn MW (SD) Änderung nach 24 Monaten MW ^c (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert ^c Hedges'g

FACT-O-Gesamtscore^d

	238	113,46 (18,23) -0,56 (0,73)	124	115,83 (18,57) 2,11 (1,06)	-2,67 [-5,20; -0,14] 0,038 -0,23 [-0,45; -0,02]
--	-----	--------------------------------	-----	-------------------------------	--

FACT-O-Subskalen (ergänzend dargestellt)

körperliches Wohlbefinden	k. A.
soziales Wohlbefinden	
emotionales Wohlbefinden	
funktionales Wohlbefinden	
zusätzliche Anliegen	

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


Nebenwirkungen

Endpunkt	Olaparib		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
	260	0,1 [k. A.] 256 (98,5)	130	0,3 [k. A.] 120 (92,3)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	260	n. e. [k. A.] 54 (20,8)	130	n. e. [k. A.] 16 (12,3)	1,58 [0,93; 2,87] 0,099
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	260	42,1 [k. A.] 102 (39,2)	130	n. e. [k. A.] 24 (18,5)	2,30 [1,50; 3,68] 0,002
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	260	n. e. [k. A.] 30 (11,5)	130	n. e. [k. A.] 3 (2,3)	4,86 [1,73; 20,30] 0,004
Spezifische unerwünschte Ereignisse^o					
Myelodysplastisches Syndrom (PT, UEs) und myeloproliferate Neubildungen (PT, UEs)	260	n. e. [k. A.] 1 (0,4)	130	n. e. [k. A.] 0 (0)	n. b.
akute myeloische Leukämie (PT, UEs)	260	n. e. [k. A.] 2 (0,8)	130	n. e. [k. A.] 0 (0)	n. b.
Pneumonitis (PT, UEs)	260	n. e. [k. A.] 5 (1,9)	130	n. e. [k. A.] 0 (0)	n. b.
Anämie (PT, schwere UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3)	260	n. e. [k. A.] 55 (21,2)	130	n. e. [k. A.] 2 (1,5)	15,42 [4,80; 94,13] < 0,001
Geschmacksstörung (PT, UEs)	260	n. e. [k. A.] 68 (26,2)	130	n. e. [k. A.] 5 (3,8)	7,45 [3,32; 21,27] < 0,001
Dyspnoe (PT, UEs)	260	n. e. [k. A.] 39 (15,0)	130	n. e. [k. A.] 7 (5,4)	2,49 [1,18; 6,10] 0,029
Übelkeit (PT, UEs)	260	0,3 [k. A.] 201 (77,3)	130	n. e. [k. A.] 49 (37,7)	3,31 [2,44; 4,58] < 0,001
Stomatitis (PT, UEs)	260	n. e. [k. A.] 23 (8,8)	130	n. e. [k. A.] 3 (2,3)	3,62 [1,26; 15,30] 0,025
Erbrechen (PT, UEs)	260	n. e. [k. A.] 104 (40,0)	130	n. e. [k. A.] 19 (14,6)	3,08 [1,94; 5,18] < 0,001
Muskelspasmen (PT, UEs)	260	n. e. [k. A.] 17 (6,5)	130	n. e. [k. A.] 1 (0,8)	7,61 [1,55; 137,23] 0,021



Endpunkt	Olaparib		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Asthenie (PT, UEs)	260	n. e. [k. A.] 63 (24,2)	130	n. e. [k. A.] 16 (12,3)	2,06 [1,22; 3,68] 0,008
Schleimhautentzündung (PT, UEs)	260	n. e. [k. A.] 17 (6,5)	130	n. e. [k. A.] 1 (0,8)	7,69 [1,57; 138,62] 0,022

- a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.
b Anzahl der Patientinnen, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
c MMRM-Auswertung adjustiert bezüglich Behandlung, Visite und Wert zu Baseline, sowie Interaktionsterme für Behandlung und Visite, Wert zu Baseline und Visite.
d Eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung, eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Intervention.
e Auswahl nach der Methodik des IQWiG; Auswahl anhand der in der Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz.

Verwendete Abkürzungen:

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in den Endpunkten schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3), Therapieabbrüche wegen UE sowie in einzelnen spezifischen UE

Erläuterungen:

↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential

↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential

↔: kein relevanter Unterschied

∅: es liegen keine Daten vor

n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
ca. 70 bis 325 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Lynparza[®] (Wirkstoff: Olaparib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. November 2019):

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

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

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



4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Olaparib	82 740,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Dezember 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. Januar 2020 in Kraft.
 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. April 2024 befristet.
- Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Januar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 10. Juli 2019 ein Dossier zum Wirkstoff Olaparib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 16. Oktober 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olaparib (neues Anwendungsgebiet: high-grade epitheliales Ovarialkarzinom)



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

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

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.07.2019
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.10.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.11.2019
- **Beschlussfassung:** Mitte Januar 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 Verfo

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-07-15-D-464)

Modul 1

(PDF 681.40 kB)

Modul 2

(PDF 885.11 kB)

Modul 3

(PDF 1.24 MB)

Modul 4

(PDF 4.99 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2.30 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Olaparib (Lynparza®)

Lynparza wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), high-grade epithelialen

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/474/>

15.10.2019 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olaparib (neues Anwendungsgebiet: high-grade epitheliales Ovarialkarzinom, Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Olaparib als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom angewendet, die auf eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell), ist:

- Beobachtendes Abwarten

Stand der Information: Februar 2019

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.10.2019 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1.15 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.11.2019
 - Mündliche Anhörung: 26.11.2019
- Bitte melden Sie sich bis zum 18.11.2019 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

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

(Word 155,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen, 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 **05.11.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Olaparib - 2019-07-15-D-464*). 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 beigelegt 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 26.11.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 18.11.2019 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Januar 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.06.2015 (Verfahren abgeschlossen) [aufgehoben]

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/474/>

15.10.2019 - Seite 3 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olaparib (neues Anwendungsgebiet: high-grade epitheliales Ovarialkarzinor
Verfahren vom 15.06.2018 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.07.2019 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 26.11.2019 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AstraZeneca GmbH	05.11.2019
MSD SHARP & DOHME GMBH	31.10.2019
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.11.2019
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie e.V.	04.11.2019
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	05.11.2019
Roche Pharma AG	05.11.2019
TESARO Bio Germany GmbH	05.11.2019
Sanofi Aventis Deutschland GmbH	05.11.2019

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
AstraZeneca GmbH						
Büchner, Fr. Dr.						
Mühlenhoff, Hr. Dr.						
Ikenberg, Hr.						
Merens, Fr.						
MSD SHARP & DOHME GMBH						
Donnermeyer, Fr.						
Pöllinger, Fr. Dr.						
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.						
DGGG/ DGHO/ NOGGO						
Grabowski, Hr. Dr.						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.						
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Bocuk, Fr.						
Holtmann, Fr.						
Roche Pharma AG						
Julian, Fr. Dr.						
Wecht, Fr.						

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
TESARO Bio Germany GmbH						
Welte, Hr. Dr.						
Borchardt-Wagner, Hr.						
Sanofi Aventis Deutschland GmbH						
Eckhoff, Fr. Dr.						
Kurucz, Fr. Dr.						

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	05.11.2019
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)
Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V zu der am 15.10.2019 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Olaparib (Lynparza®) Stellung. Olaparib ist zugelassen als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen FIGO-Stadien III und IV⁸) BRCA1/2-mutierten⁹ (in der Keimbahn und/oder somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben. Zusammenfassung der Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Für Olaparib besteht ein beträchtlicher Zusatznutzen aufgrund statistisch signifikanter Vorteile in patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkten und hier insbesondere in der Vermeidung von Rezidiven, Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, der Zeit bis zur Folgetherapie sowie dem Erhalt der Lebensqualität. Dieser Zusatznutzen ist auch unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils gerechtfertigt. Diese Bewertung von AstraZeneca ergibt sich insbesondere auf Grund folgender, von der IQWiG-Bewertung abweichenden, Einschätzungen:	

⁸ Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde

⁹ Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Berücksichtigung der Morbiditätsendpunkte RFS und Rezidivate</u> Die Primärtherapie des frühen und des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms verfolgt einen kurativen Ansatz. Vor diesem Hintergrund sind die statistisch signifikanten und klinisch relevanten Ergebnisse zur Verlängerung des rezidivfreien Überlebens (RFS) sowie Verringerung der Rezidivrate für die Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen. Ergänzend zu den im Dossier dargestellten Analysen für Patientinnen, die zu Studienbeginn tumorfrei waren¹⁰, legt AstraZeneca im Rahmen dieser Stellungnahme Auswertungen für eine spezifische Subpopulation mit folgenden Charakteristika bei: • Initiales Ovarialkarzinom im FIGO Stadium III, • Makroskopisch ohne Tumorrest mittels primärer Debulking-Operation (OP) (upfront) operiert • Zudem weiterhin tumorfrei¹⁰ (vollständiges Ansprechen) bei Randomisierung. Unter Olaparib konnte - kongruent zum Dossier - auch in diesem Kollektiv das Scheitern des Heilversuchs für die Mehrheit der Patientinnen vermieden werden, der kurative Ansatz ist damit umso mehr gegeben. Es zeigte sich ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Vorteil unter Olaparib hinsichtlich der Rezidivrate (Relatives Risiko (RR) [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,45 [0,30;0,66]; $p < 0,0001$). Das Risiko für ein Rezidiv oder den Tod war unter Olaparib im Vergleich zum	

¹⁰ Definiert als kein Nachweis einer Erkrankung (vollständiges Ansprechen) bei Randomisierung (keine Ziel- oder nicht-Ziel-Läsionen bestimmt durch eine radiologische Untersuchung und ein normaler CA-125-Wert).

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Beobachtenden Abwarten um 67% reduziert (Hazard Ratio (HR) [95 %-KI]: 0,33 [0,20;0,56]; $p < 0,0001$). <u><i>Berücksichtigung der patientenrelevanten Endpunkte PFS und TFST</i></u> Die statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerungen der progressionsfreien Zeit (PFS) sowie der Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST) sind im vorliegenden Therapiegebiet von sehr großer Relevanz. Erstmals seit der Etablierung der gegenwärtigen Standardtherapie bestehend aus Operation und Platin-basierter Chemotherapie konnten die Ergebnisse dieser Wirksamkeitsendpunkte in der Erstlinien-Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms derart bedeutsam verbessert werden. Patientinnen unter Olaparib erfahren einen deutlich längeren Zeitraum, in dem ihre Krankheit kontrolliert ist und in dem sie sich nicht akut um den Progress oder den eigenen Tod sorgen müssen (medianes PFS unter Olaparib nach 41 Monaten Beobachtung noch nicht erreicht vs. 13,8 Monate unter Placebo). Durch die deutlich längere Zeit bis zur Folgetherapie nach einer Olaparib-Erhaltungstherapie reduzieren sich zudem die Belastungen durch die Nebenwirkungen der folgenden Chemotherapie, da die Patientinnen unter Beobachtendem Abwarten mindestens eine Linie Chemotherapie mehr im gleichen Zeitraum erfahren. <u><i>Einordnung der Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten und Sicherheit</i></u> Zwischen Olaparib und Beobachtendem Abwarten zeigte sich kein klinisch relevanter Unterschied in den patientenberichteten Endpunkten	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
EQ-5D-VAS (Visuelle Analogskala des EQ-5D) und FACT-O (Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian). Dieses Ergebnis ist bei der Bewertung dieser Erhaltungstherapie positiv zu berücksichtigen. Einen guten Gesundheitszustand wie auch eine gute Lebensqualität der Patientinnen über einen längeren Zeitraum bis zum Fortschreiten der Erkrankung und der Initiierung einer zumeist chemotherapeutischen Folgebehandlung aufrechtzuerhalten, stellt in der vorliegenden Indikation per se einen Nutzen dar. Insbesondere zeigt dieses Ergebnis, dass das im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten häufigere Auftreten von Nebenwirkungen unter der aktiven Olaparib-Erhaltungstherapie keinen messbaren negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patientinnen hatte. Des Weiteren werden in der vorliegenden Stellungnahme spezifische Aspekte zur Studienmethodik von SOLO1 adressiert.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 48-50	Berücksichtigung der Morbiditätsendpunkte RFS und Rezidivrate zur Ableitung des Zusatznutzens RFS und Rezidivrate wurden in der Vergangenheit von IQWiG und G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss) als unmittelbar patientenrelevant akzeptiert, wenn Arzneimittel im Kontext kurativer Therapieansätze bei tumorfreien Patienten bewertet wurden [1-8]. Das IQWiG schließt diese post hoc im Dossier analysierten Endpunkte jedoch nicht in die Bewertung von Olaparib beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom ein. Als Grund wird genannt, dass Studien im Anwendungsgebiet nach komplettem klinischen oder pathologischen Ansprechen eine hohe Rate an Rezidiven aufzeigen und in der vorliegenden Indikation somit nicht per se anzunehmen sei, dass es sich um einen kurativen Therapieansatz handle. Gleichzeitig wird vom IQWiG hinterfragt, ob die Einschränkung des pU auf Patientinnen mit einem klinisch vollständigen Ansprechen bei Randomisierung in der Studie SOLO1 überhaupt geeignet ist, diejenigen Patientinnen zuverlässig zu identifizieren, bei denen ein kurativer Therapieansatz vorliegt. <u>Anmerkung</u>	Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt im Dossier Endpunkte zum Komplex „Rezidive“ und legt dabei, basierend auf einer Teilpopulation der Patientinnen, die folgenden post hoc definierten Operationalisierungen vor: • Rezidivrate: Anteil der Patientinnen mit neuer Zielläsion / Nichtzielläsion. • Rezidivfreies Überleben (RFS): kombinierter Endpunkt aus Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten einer neuen Zielläsion / Nichtzielläsion oder Tod jedweder Ursache. • Zeit bis zum Rezidiv: operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer neuen Zielläsion / Nichtzielläsion. Die Auswertungen basieren dabei auf den Erhebungen zum PFS1 zu denjenigen Patientinnen, die bei Randomisierung ein vollständiges Ansprechen auf die vorangehende platinhaltige Erstlinienchemotherapie zeigten (etwa 82 % der PFS-Population). Für diese Teilpopulation definiert der pharmazeutische Unternehmer jede festgestellte neue Zielläsion / Nichtzielläsion gemäß RECIST als Rezidiv. Hierbei geht er von einem kurativen Therapieansatz aus und interpretiert das Auftreten eines Rezidivs als Scheitern eines Heilungsversuchs.

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Primärtherapie des Ovarialkarzinoms verfolgt einen kurativen Ansatz [9-11]. Bei optimaler Durchführung der Primärtherapie bestehend aus zytoreduktiver Operation und anschließender Platinbasierter Chemotherapie ist auch bei fortgeschrittener Erkrankung im FIGO-Stadium III und IV eine Kuration grundsätzlich möglich. Die deutsche Patientenleitlinie Eierstockkrebs folgert diesbezüglich, „der Eierstockkrebs soll möglichst vollständig entfernt werden. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, dass Sie trotz fortgeschrittener Erkrankung geheilt werden können“ [12]. Im Rahmen von nationalen Bewertungsverfahren, wie bspw. dem National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Single Technology Appraisal, wurde die Möglichkeit der Kuration bei der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms durch die Behörden sowie klinische Experten ebenfalls bestätigt [13]. Im europäischen Handbuch „Treatment of Advanced Cancer“ ordnet die European Society for Medical Oncology (ESMO) das epitheliale Ovarialkarzinom als durch Operation und Chemotherapie kurativ therapierbar ein [14]. Das Auftreten eines Rezidivs bedeutet für die Patientin, die nach	Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse ist bei der weit überwiegenden Anzahl der Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet im weiteren Krankheitsverlauf von einem Rezidiv bzw. einem Progressionsereignis auszugehen. Mehrere Studien^{13,14} zeigen selbst nach komplettem klinischen oder pathologisch kompletten Ansprechen eine hohe Rate an Rezidiven nach einer platinhaltigen Erstlinienchemotherapie. Auch die Ergebnisse der Studie SOLO1 weisen eine hohe Rezidivrate von etwa 70 % nach 5 Jahren Studiendauer bei Patientinnen mit einem vollständigen Ansprechen bei Randomisierung im Vergleichsarm aus. Auch aus den von klinischen Experten im vorliegenden Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Einschätzungen geht nicht hervor, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich von einem kurativen Therapieansatz ausgegangen werden kann. Ob durch den Einsatz von Olaparib in der Erhaltungstherapie eine kurative Situation entstehen könnte, ist derzeit nicht abschließend beurteilbar, da die Ergebnisse der Studie SOLO1 aufgrund der relativen kurzen Beobachtungszeit zum vorliegenden Datenschnitt eine geringe Aussagekraft besitzen.

¹³Chen H, Fang F, Liu GJ, Xie HY, Zou J, Feng D. Maintenance chemotherapy for ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev 2013; (6): CD007414.

¹⁴Coleman RL, Monk BJ, Sood AK, Herzog TJ. Latest research and treatment of advanced-stage epithelial ovarian cancer. Nat Rev Clin Oncol 2013; 10(4): 211-224.

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Abschluss der Primärtherapie tumorfrei war, dass der Versuch der Heilung gescheitert ist. Für das dann rezidierte Ovarialkarzinom besteht eine rein palliative Therapieintention [15]. Es handelt sich nun um eine nicht mehr heilbare Erkrankung, die in der Regel zum Tode führt. Dies macht sehr deutlich, wie wichtig das Verhindern jedes einzelnen Rezidivs ist. Die alleinige Betrachtung der Patientinnen, die ein Erstrezidiv innerhalb von 3 Jahren erleiden, kann nicht herangezogen werden, um der Therapie generell einen kurativen Ansatz abzusprechen. Denn für einen bedeutenden Anteil an tumorfreien Patientinnen kann eine langfristige Rezidivfreiheit und somit eine Möglichkeit der Kuration erreicht werden. Mit der Begriffsdefinition der Heilung hat sich das IQWiG bereits im Rahmen eines Arbeitspapiers auseinandergesetzt [16]. In Publikationen über Patienten mit Glioblastom, malignem Melanom und Pankreaskarzinom wurde demnach als <i>kurativ</i> ein Krankheitsverlauf ohne Rezidiv verstanden oder wenn eine vollständige chirurgische Entfernung möglich war. Wie auch vom G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs festgestellt, ist eine Ableitung des kurativen Therapiekonzeptes nicht „an einem definierten Schwellenwert für die Rezidivrate“ festzumachen [17]. Dies zeigen die Bewertungen des G-BA in anderen Indikationen mit kurativem Therapieansatz wie zum	Die Ergebnisse zu den Endpunkten zum Komplex „Rezidive“ werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Beispiel Nivolumab zur adjuvanten Therapie eines fortgeschrittenen Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion. Hier werden Rezidivraten von 62,9% - 65,2% unter den bisherigen Standardtherapien beobachtet, dies sogar bei einer kürzeren Nachbeobachtung (ca. 2 bzw. 2,7 Jahre) [7]. Unter bisherigen Standardtherapien werden für das Ovarialkarzinom derzeit Heilungsraten von 24%-35% berichtet [18, 19]. Momentan ist es jedoch nicht möglich, diese Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnose eindeutig zu identifizieren. Lediglich für Patientinnen mit inoperablen viszerale oder Fernmetastasen bei der Erstdiagnose ist mit hoher Wahrscheinlichkeit keine Heilung möglich [20]. Alle anderen Patientinnen mit der Diagnose eines frühen oder fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms werden mit dem kurativen Therapieziel in der Primärsituation behandelt. Zahlreiche Studien im Therapiegebiet Ovarialkarzinom untersuchen die Faktoren, die einen Einfluss auf das Langzeitüberleben, die langfristige Rezidivfreiheit und somit auch auf die Wahrscheinlichkeit einer Kuration haben [21, 22]. Hierzu hat AstraZeneca eine zielgerichtete Literaturrecherche durchgeführt: Es wurden Studien zum fortgeschrittenen epithelialen Ovarialkarzinom der letzten 10 Jahre berücksichtigt, in denen Patientinnen mit einer	

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Primärtherapie aus Primäroperation und/ oder Platin-basierter Chemotherapie behandelt wurden. Als relevant wurden Studien erachtet, die einen der folgenden Endpunkte in einem Beobachtungszeitraum von mindestens 3 Jahren berichteten: Gesamtüberleben, rezidivfreies Überleben, progressionsfreies Überleben, Heilungsrate u. a. Im Rahmen dieser Recherche wurden mehrere prognostische Faktoren identifiziert, die sich günstig auf das Langzeitüberleben oder die langfristige Rezidivfreiheit auswirken: • Das Stadium der Erkrankung bei Erstdiagnose (FIGO-Stadien) ist ein maßgeblicher Prognosefaktor, wobei auch innerhalb der fortgeschrittenen Stadien eine Erkrankung im Stadium III einen deutlich günstigeren Verlauf im Vergleich zu Stadium IV zeigt [23, 24]. Zudem wird die makroskopische Tumorfreiheit für die Patientinnen im Stadium III mit der Primäroperation deutlich häufiger erreicht [25]. • Hinsichtlich der Art der Operation mit der klaren Zielstellung einer Tumorfreiheit ist die primäre (upfront) Debulking-OP einer Intervall-Operation überlegen und wird so in der deutschen S3-Leitlinie ausdrücklich empfohlen [15, 26-28]. • Das Ergebnis der Operation stellt den bedeutendsten	

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Prognosefaktor dar. Eine makroskopisch vollständige Tumorsektion ist eine wichtige Voraussetzung für eine langfristige Rezidivfreiheit und Überleben [11, 20, 29-37]. Das rezidivfreie Überleben nach Erstlinien-Therapie für die Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium der Erkrankung sowie vom Ausgang der Primäroperation (makroskopisch sichtbarer Tumorrest: ja/ nein) wurde basierend auf Patientendaten der OVAR-Metadatenbank der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) ausgewertet und ist in Abbildung 1 dargestellt [38].	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> Product-Limit Survival Estimates With Number of Subjects at Risk and 95% Confidence Limits Abbildung 1: Kaplan-Meier Kurve für das rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium und Ausgang der Primäroperation Quelle: [38] Es zeigt sich für das Patientenkollektiv mit einem Tumor im FIGO-	

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Stadium III und einer makroskopisch vollständigen Resektion nach einer primären (upfront) Debulking-OP unter den bisherigen Standardtherapien ein geringeres Rezidivrisiko (56,4% der Patientinnen nach 3 Jahren rezidiert) im Vergleich zur unselektierten Population. Darüber hinaus bestätigt diese Analyse der AGO-Datenbank, dass die Mehrzahl der Rezidive beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom im Hochrisikozeitraum von 2 bis 3 Jahren nach Abschluss der Primärtherapie auftreten [38]. In der für die Nutzenbewertung relevanten Studie SOLO1 wurden alle Patientinnen mindestens 3 Jahre beobachtet (mediane Beobachtungszeit 41 Monate, Last Patient In (LPI) März 2015, Datenschnitt 17. Mai 2018), sodass valide Aussagen hinsichtlich der Endpunkte RFS und Rezidivrate möglich sind. AstraZeneca stellte im Dossier zur Nutzenbewertung das rezidivfreie Überleben und die Rezidivrate für alle Patientinnen dar, die nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie tumorfrei waren. Diese Analyse schloss alle Patientinnen ein, die bei Randomisierung keinen Nachweis einer Erkrankung (vollständiges Ansprechen) aufwiesen und somit keine durch eine radiologische Untersuchung nachweisbaren Ziel- oder nicht-Ziel-Läsionen und einen normalen Cancer-Antigen 125 (CA-125)-Wert hatten. Diese	

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)
	Analyse stimmt bestmöglich mit dem Studiendesign der SOLO1 Studie überein, denn das Ansprechen auf die vorherige Platin-basierte Chemotherapie ein Stratifizierungsfaktor der Studie war. Die Frage des IQWiG aufgreifend, ob die im Dossier gewählte Population zuverlässig die Patientinnen mit dem kurativen Therapieansatz abbildet, wird nachfolgend eine Analyse für eine spezifische Subpopulation der SOLO1 Studie präsentiert. In die Analyse wurden Patientinnen eingeschlossen, die folgende Charakteristika erfüllen: • Initiales Ovarialkarzinom im FIGO Stadium III¹¹, • Makroskopisch ohne Tumorrest mittels primärer Debulking-OP (upfront) operiert • zudem weiterhin tumorfrei¹² (vollständiges Ansprechen) bei Randomisierung. Diese Faktoren definieren somit makroskopisch, bildgebend, klinisch und Biomarker-basiert die Tumorfreiheit als Basis eines kurativen Therapieansatzes. In die Analyse gingen insgesamt 147	

¹¹ Distinkte Angaben über inoperable viszerale Metastasen und/oder Fernmetastasen bei Erstdiagnose liegen für Patientinnen der Studie SOLO1 nicht vor. Annäherung an diese Population erfolgt über Ausschluss aller Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium IV.

¹² Definiert als kein Nachweis einer Erkrankung (vollständiges Ansprechen) bei Randomisierung (keine Ziel- oder nicht-Ziel-Läsionen bestimmt durch eine radiologische Untersuchung und ein normaler CA-125-Wert).

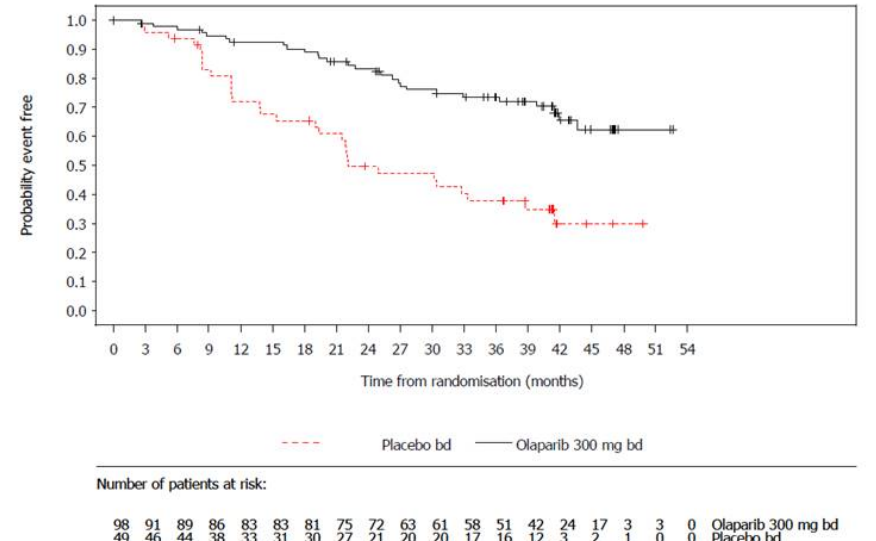
Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

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)																										
	Patientinnen (98 im Olaparib- und 49 im Placebo-Arm) ein. In Tabelle 1 sind die Ergebnisse zu den Endpunkten Rezidivrate, rezidivfreies Überleben und Zeit bis zum Rezidiv für diese Subpopulation dargestellt. Da die Merkmale Stadium der Erkrankung, OP-Typ, OP-Ausgang und Ansprechen auf die Platin-haltige Chemotherapie in der SOLO1 Studie zwischen den Studienarmen ausbalanciert waren, stellt die hier vorgelegte Subpopulation einen vergleichbaren Anteil der Intention to Treat (ITT) Population in den jeweiligen Studienarmen dar: 37,7% unter Olaparib (98/260) und 37,4% unter Placebo (49/131). Demografische Merkmale sowie Krankheitscharakteristika waren für die Subpopulation zwischen den Studienarmen vergleichbar [39]. <i>Tabelle 1: Ergebnisse für Rezidive (Rezidivrate und rezidivfreies Überleben) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel</i> <table><tr><th rowspan="2">SOLO1 End-punkt</th><th colspan="3">Olaparib</th><th colspan="3">Placebo</th><th colspan="2">Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo</th></tr><tr><th>N</th><th>n (%)</th><th>Median (Monate)</th><th>N</th><th>n (%)</th><th>Median (Monate)</th><th>Effekt-schätzer [95%-KI]</th><th>p-Wert</th></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>	SOLO1 End-punkt	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	Effekt-schätzer [95%-KI]	p-Wert										
SOLO1 End-punkt	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo																					
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	Effekt-schätzer [95%-KI]	p-Wert																				

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>								
	Rezidiv - rate ^a	98	27 (27,6)	NC	49	30 (61,2)	NC	OR: 0,24 [0,11;0,49] RR: 0,45 [0,30;0,66] ARD: -0,34 [-0,49;-0,17]	<0,0001 <0,0001 <0,0001
	RFS ^b	98	28 (28,6)	NE	49	30 (61,2)	22,1	HR: 0,33 [0,20;0,56]	<0,0001
	Sensi- tivitäts- analyse: Zeit bis zum Rezidiv ^b	98	27 (27,6)	NE	49	30 (61,2)	22,1	HR: 0,32 [0,19;0,54]	<0,0001
	Datenquellen: [39]. Datenschnitt: 17.05.2018; Analyse-Set: Teilpopulation des FAS, Patientinnen mit FIGO-Stadium III, welche makroskopisch tumorfrei operiert (upfront) wurden und bei Einschluss in die Studie weiterhin tumorfrei (komplettes Ansprechen) waren. a: OR, RR und ARD wurden unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells, eines Log-Binomial-Modells bzw. eines Binomial-Modells und die dazugehörigen 95%-KI mittels Profil-Likelihood berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Likelihood-Ratio-Test. OR und RR <1 und ARD <0 zugunsten von Olaparib. b: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer unstratifizierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. HR <1 zugunsten von Olaparib. ARD: Absolute Risikodifferenz, FAS: Full-Analysis-Set, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patientinnen in der Analyse, n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis, NC: Nicht berechenbar, NE: Nicht erreicht, OR: Odds Ratio, RFS: rezidivfreies Überleben, RR: Relatives Risiko, vs.: Versus								

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 2: Kaplan-Meier-Kurve für rezidivfreies Überleben (Subpopulation mit FIGO Stadium III, makroskopisch tumorfrei nach upfront OP, komplettes Ansprechen zu Studienbeginn; Datenschnitt: 17.05.2018) FAS: Full-Analysis-Set Quelle: [39] Auch in dieser spezifischen Subpopulation war der Anteil der Patientinnen, die im Beobachtungszeitraum rezidivfrei blieben, im	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Olaparib-Arm mehr als doppelt so hoch wie im Placebo-Arm (Anzahl der Rezidive unter Olaparib bzw. unter Placebo: 27,6% versus 61,2%). Unter Olaparib zeigte sich ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der Rezidivrate (RR [95%-KI]: 0,45 [0,30;0,66]; $p < 0,0001$). Das rezidivfreie Überleben war unter Olaparib ebenfalls statistisch signifikant und klinisch relevant verlängert (HR [95%-KI]: 0,33 [0,20;0,56]; $p < 0,0001$). Die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv oder den Tod war unter Olaparib um 67% geringer. Das Scheitern des Heilversuchs konnte durch Olaparib im Beobachtungszeitraum für die Mehrheit der Patientinnen vermieden werden. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms verfolgt einen kurativen Therapieansatz. Vor diesem Hintergrund ist der Endpunkt Rezidive in der vorliegenden Indikation bei tumorfreien Patientinnen unmittelbar patientenrelevant. Unter Olaparib kann das Rezidivrisiko statistisch signifikant und klinisch relevant verringert werden, was sowohl für die im Dossier dargestellte, als auch für die im Rahmen der Stellungnahme zusätzlich analysierte Subpopulation gezeigt werden konnte. Für eine Mehrheit der Patientinnen kann mit Olaparib das Scheitern des Heilversuches im Beobachtungszeitraum vermieden werden. Für	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	den Endpunkt Rezidive wird für Olaparib somit ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet.	
S. 47-48 und S. 50	Berücksichtigung der Morbiditätsendpunkte zur Progression und Einleiten von Folgetherapien Die Endpunkte PFS und Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2) sowie TFST und Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST) werden im Bewertungsbericht des IQWiG aufgrund ihrer gegebenen Operationalisierung als nicht patienten- und bewertungsrelevant eingestuft. <u>Anmerkung:</u> Olaparib zeigt im Endpunkt PFS (Hazard Ratio [HR] [95%-KI]: 0,30 [0,23;0,41]; p<0,0001) eine in diesem Anwendungsgebiet bisher nicht erreichte Risikoreduktion um 70%. Klinisch relevant ist zudem die Verschiebung der medianen Zeit bis zum Auftreten dieser Ereignisse. Während unter Olaparib nach mindestens 36 Monaten Nachbeobachtung das mediane PFS noch nicht erreicht wurde, lag es unter Beobachtendem Abwarten bei 13,8 Monaten (Siehe Tabelle 4-20 sowie Abbildung 5 im Modul 4 des Dossiers zur Nutzenbewertung von Olaparib vom 08. Juli 2019).	Bei dem Endpunkt PFS1 handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wird bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression erfolgt nach RECIST-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren. Dieses Vorgehen entspricht nicht den Empfehlungen in dieser Indikation. So soll gemäß der deutschen S3-Leitlinie¹⁵ bei symptomfreien Patientinnen keine routinemäßige apparative Diagnostik oder Markerbestimmung durchgeführt werden, da keine Verlängerung des Gesamtüberlebens bei einem früheren Beginn einer Folgetherapie erwartet wird. Erst bei vorliegender Symptomatik soll eine Folgetherapie eingeleitet werden. Unter Berücksichtigung der aufgeführten Aspekte wird der Endpunkt PFS1 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

¹⁵ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren; Langversion 2.1 [online]. AWMF-Registernummer: 032/035OL.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Klinisch validiert wird dieses Ergebnis über TFST, einen Endpunkt, der versorgungsnah die von Patientin und Arzt gemeinsam getroffene Entscheidung über den Beginn einer Folgetherapie abbildet. Die Ergebnisse sind kongruent zu PFS mit einem ebenfalls klinisch relevanten Vorteil der Behandlung mit Olaparib (HR [95%-KI]: 0,30 [0,22;0,40]; $p < 0,0001$). Auch hier zeigt sich die deutliche Verlängerung der medianen TFST von 15,1 Monaten unter Beobachtendem Abwarten auf 51,8 Monate unter Olaparib. Der Primäreffekt von Olaparib trägt sich deutlich in die weiteren Linien fort, denn auch PFS2 ist statistisch signifikant und klinisch relevant verbessert mit einem HR von 0,50 ([95%-KI]: [0,35;0,72]; $p = 0,0002$). Für die Patientenrelevanz dieser einzelnen Endpunkte und deren Ergebnisse muss zudem eine Gesamtbetrachtung über den Krankheits- und Therapieverlauf erfolgen, denn hier werden die starken Effekte von Olaparib besonders greifbar. So wie sich die Daten darstellen, erleiden die Patientinnen unter Beobachtendem Abwarten im gleichen Zeitraum einen Progress und eine Linie von ca. 6 Monaten Platin-haltiger Chemotherapie mehr als jene unter Olaparib-Therapie. Patientinnen unter Olaparib erfahren einen deutlich längeren Zeitraum, in dem ihre Krankheit kontrolliert ist und in dem sie sich nicht akut um den Progress sorgen müssen. Die Primärdiagnose eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms ist ein lebensveränderndes Ereignis für die Patientinnen und hat einen	Bei dem Endpunkt PFS2 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. Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression des Endpunkts PFS2 erfolgte mittels bildgebender Verfahren, durch laborparametrische Erhebungen (CA-125 Messung oder anhand von Symptomen (symptomatischer Progress)). Jedoch wurde insgesamt nur für vier Patientinnen (1,0 %) mit einem PFS2-Ereignis ein symptomatischer Progress als Grund für die Diagnose angegeben. Zudem soll, wie bereits für den Endpunkt PFS1 diskutiert, bei symptomfreien Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet keine routinemäßige apparative Diagnostik sowie keine Markerbestimmung, insbesondere keine Bestimmung des CA-125-Levels, durchgeführt werden. Unter Berücksichtigung der aufgeführten Aspekte wird der Endpunkt PFS2 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	stark negativen Einfluss auf die psychische Gesundheit, die Sexualität und soziale Funktionen [40-42]. Zusätzlich gehen die (Chemo-)Therapien mit einer verschlechterten Lebensqualität und psychologischen Erkrankungen wie Angststörungen und Depressionen einher [43, 44]. Für Patientinnen mit vorliegender BRCA-Mutation und damit einem Auftreten der Erkrankung in deutlich jüngerem Alter wirken sich diese Faktoren nochmals stärker aus. Für Patientinnen, die nicht langfristig tumorfrei sind, kommt es zumeist zu häufigen Erkrankungsprogressen mit entsprechender Therapie. Sowohl ein symptomatischer als auch asymptomatischer Progress haben hier negativen Einfluss auf das psychische Wohlbefinden und können sich z. B. in Anspannung, Depression, Isolation, Trauer oder Verzweiflung äußern [45-47], da die Patientinnen sich mit einer lebensbedrohlichen Diagnose und sich reduzierenden Therapieoptionen auseinandersetzen müssen [48, 49]. Der Progress ist unmittelbar mit einer Zunahme von Symptomen, z. B. einer anormalen Akkumulation von Flüssigkeit in der Bauchhöhle, Schmerzen und Druckgefühle im Abdominalbereich, Funktionsstörung des Darms, Fatigue, Völlegefühl/Übelkeit sowie Gewichtszunahme oder Gewichtsverlust assoziiert [24, 50, 51]. Nicht zuletzt auch aus diesem Grund sieht sowohl die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) als auch die internationale Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) das PFS als klinisch relevanten und aussagekräftigen Endpunkt [52-54]. Die Deutsche Gesellschaft für	

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)
	Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) erkennt PFS ebenso an, da das Krankheitsfortschreiten mit Konsequenzen auf die Therapieentscheidung einhergeht, die wiederum von unmittelbarer Bedeutung für die Patientinnen sind [54,55]. PFS ist als primärer Endpunkt zu bevorzugen, da nachfolgende Therapien oftmals das Gesamtbild verzerren [56]. In der Indikation fortgeschrittenes Ovarialkarzinom ist es zudem ein deutlicher Prognosefaktor für das Gesamtüberleben, wenn das therapiefreie Intervall nach der Primärtherapie möglichst lang ist [57]. In Ergänzung unserer Ausführungen zur Patientenrelevanz eines Progresses bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom sollen an dieser Stelle Ergebnisse einer kürzlich durchgeführten Analyse der SOLO1 Studie dargelegt werden, aus der ersichtlich ist, dass Progress mit einer statistisch signifikanten und patientenrelevanten Verschlechterung des Gesundheitszustandes einhergeht [58]. In dieser Analyse wurden die EQ-5D-5L (Fünfstufige Skala des EQ-5D) Skalen sowie EQ-5D-VAS für alle Patientinnen der SOLO1 Studie ausgewertet, welche einen Progress erlitten haben und für die Fragebögen vor sowie nach Progress vorlagen (74% Patientinnen mit einem Progress im Olaparib-Arm und 85% im Placebo-Arm). Die Analyse ergab, dass der Progress mit einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Reduktion in VAS (-0,0714, $p < 0,0001$) einherging (eine Änderung um mindestens 7 Punkte wird als klinisch relevant angesehen; die Punkte der VAS	

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Skala wurden in der Analyse in die Werte 0 bis 1 konvertiert). Diese Ergebnisse heben die Bedeutung eines Progresses für den patientenberichteten Gesundheitszustand hervor und unterstützen die Patientenrelevanz des progressionsfreien Überlebens in der Indikation fortgeschrittenes Ovarialkarzinom. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> PFS und TFST sind in die Nutzenbewertung einzuschließen und in der Kategorie „Morbidity“ für die Ableitung eines Zusatznutzens heranzuziehen. Aufgrund der statistisch signifikanten Überlegenheit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Beobachtendes Abwarten ergibt sich für die Endpunkte PFS zusammen mit TFST in der Kategorie „Morbidity“ kongruent zum vorgelegten Dossier ein erheblicher Zusatznutzen.	
S. 32	Einordnung der Nebenwirkung Anämie Anämie als häufige Nebenwirkung von Olaparib wird sowohl bei der Betrachtung der Gesamtrate der schweren UE (unerwünschte Ereignisse) (mit CTCAE¹⁶-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UE wie auch im Rahmen der Betrachtung der häufigen UE nach Preferred Term (PT) mehrfach durch das IQWiG in die Bewertung einbezogen.	

¹⁶ allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

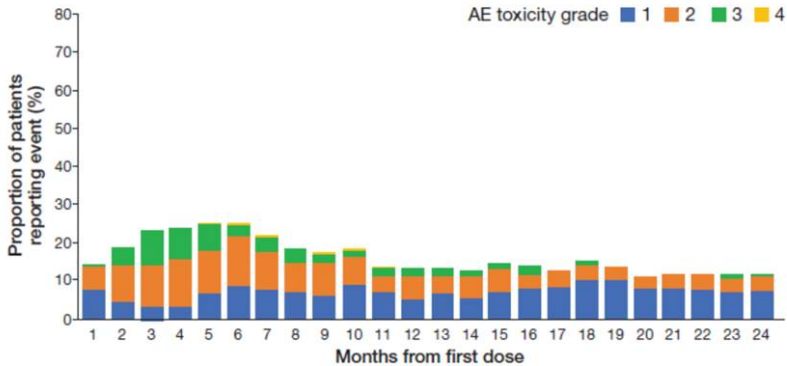
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<u>Anmerkung</u> AstraZeneca weist darauf hin, dass keine doppelte Bewertung ein und desselben UE erfolgen darf, da es sonst zu einer nicht sachgerechten, stark verzerrten Darstellung von Nebenwirkungen, besonders einer Erhaltungstherapie in einem Vergleich gegenüber Beobachtendem Abwarten, kommt. Betrachtet man hierzu die Anteile von 102 Patienten mit einem schweren UE im Olaparib-Arm, hatten 55 Patientinnen eine Anämie Grad ≥3. Bei Ausschluss von Anämie ergibt sich kein relevanter Unterschied für den Endpunkt Gesamtrate der schweren UE (mit CTCAE-Grad ≥3), siehe Tabelle 2. <i>Tabelle 2: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) der Studie SOLO1 unter Ausschluss der Anämie (PT)</i> <table><tr><td></td><td colspan="3">Olaparib</td><td colspan="3">Placebo</td><td>Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo</td></tr><tr><td></td><td>N</td><td>n (%)</td><td>Median (Monat)</td><td>N</td><td>n (%)</td><td>Median (Monat)</td><td>HR^a [95%-KI]; p-Wert</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>		Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		N	n (%)	Median (Monat)	N	n (%)	Median (Monat)	HR ^a [95%-KI]; p-Wert									
	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo																			
	N	n (%)	Median (Monat)	N	n (%)	Median (Monat)	HR ^a [95%-KI]; p-Wert																			

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)								
	<table><tr><td>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) ohne Anämie (PT)</td><td>260</td><td>70 (26,9)</td><td>NE</td><td>130</td><td>23 (17,7)</td><td>NE</td><td>1,48 [0,94;2,43]; 0,1061</td></tr></table> Datenquellen: [39]. Datenschnitt: 17.05.2018; Analyse-Set: Safety-Analysis-Set. a: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigte Stratifizierungsvariable war Ansprechen auf die vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie (klinisch vollständiges Ansprechen versus partielles Ansprechen). HR <1 zugunsten von Olaparib. CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patientinnen in der Analyse, n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis, NE: Nicht erreicht, UE: Unerwünschtes Ereignis, vs.: Versus Anämie ist eine gut bekannte Nebenwirkung von Olaparib und tritt teils schweren Grades auf. Dies wurde im Dossier auch entsprechend dargelegt. Dabei sind die Ärzte, welche die Patientinnen mit Ovarialkarzinom behandeln, in der Überwachung und dem Management von Anämien und anderen hämatologischen Toxizitäten sehr erfahren, da diese auch zu den häufigsten Nebenwirkungen von Platin-haltigen Chemotherapien und weiteren	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) ohne Anämie (PT)	260	70 (26,9)	NE	130	23 (17,7)	NE	1,48 [0,94;2,43]; 0,1061	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) ohne Anämie (PT)	260	70 (26,9)	NE	130	23 (17,7)	NE	1,48 [0,94;2,43]; 0,1061			

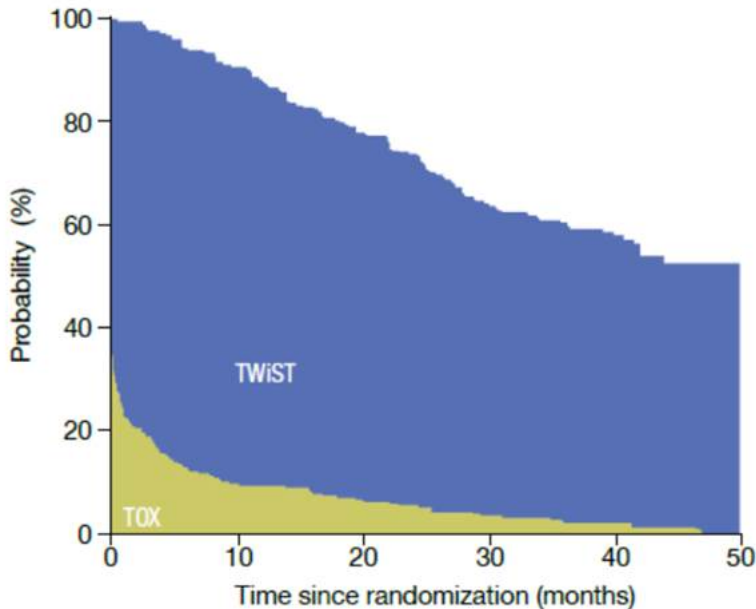
Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

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)
	Zytostatika gehören. Aber auch die Patientinnen haben durch die vorgelagerte Chemotherapie Erfahrung im Umgang mit schwereren Nebenwirkungen. Zusammen führt dies dazu, dass insgesamt unter Olaparib trotz der Nebenwirkungen eine gleichbleibend gute und gegenüber Beobachtendem Abwarten nicht unterschiedliche Lebensqualität für die Patientinnen zu verzeichnen ist. Wie in der Auswertung von Colombo et al. gezeigt, trat bei Patientinnen, die eine Anämie erfahren haben, der Hämoglobinabfall im Median nach 1,94 Monaten und somit überwiegend zu Therapiebeginn auf [59]. Anämien waren mit Dosisunterbrechung bzw. Dosisreduktionen gut zu handhaben, sodass die Anzahl der Anämieereignisse insgesamt und insbesondere schweren bzw. mittelschweren Fälle (CTCAE Grad ≥ 2) über die Therapiedauer hinweg auch stetig abnahm (Abbildung 3).	

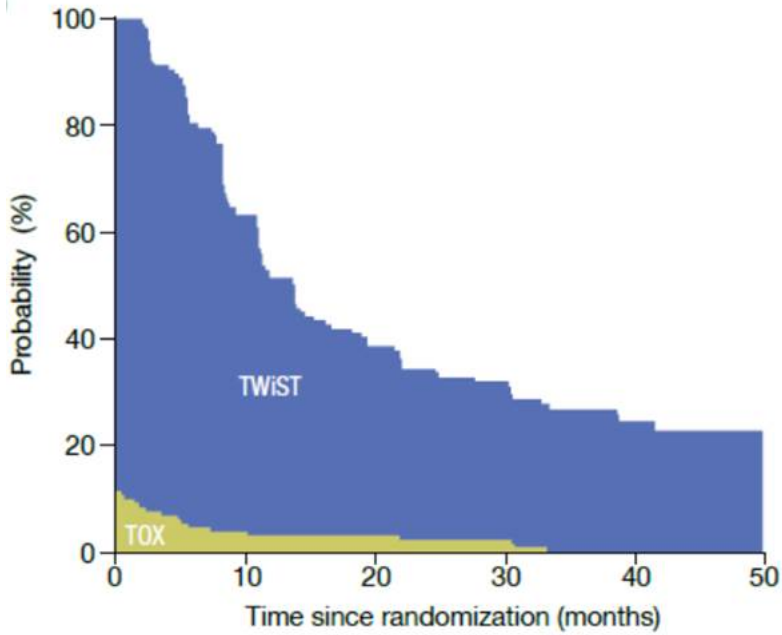
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 Num. patients at risk: 260 260 246 242 234 226 224 215 214 212 204 201 196 193 188 187 181 180 176 174 173 171 169 Abbildung 3: Anämie – Prävalenz nach Schweregrad über die Monate im Olaparib-Arm Quelle: [59] Insgesamt 6% der Patientinnen mit einer Anämie brachen die Studie aufgrund einer Anämie ab [59]. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Eine doppelte Bewertung ein und desselben UE ist nicht sachgerecht und verzerrt das Bild des bekannten und gut handhabbaren Nebenwirkungsprofils von Olaparib, welches eine gleichbleibend gute und zu Beobachtendem Abwarten nicht unterschiedliche Lebensqualität für die Patientinnen erlaubt. Unter	Insgesamt zeigen die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen negative Effekte für Olaparib gegenüber dem beobachtenden Abwarten durch eine Zunahme von schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen wegen UE. Im Detail zeigen sich die negativen Effekte auch im Bereich der spezifischen UE.

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ausschluss von Anämie ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den UE $\geq$ Grad 3.	
S. 52-53	Einordnung der Ergebnisse zur Sicherheit Es zeigten sich unter der Behandlung mit Olaparib im Vergleich zu Placebo häufiger UE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE. <u>Anmerkung</u> Das Sicherheitsprofil von Olaparib ist vor dem Hintergrund der deutlich längeren Zeit ohne Fortschreiten der Erkrankung zu bewerten. In der kürzlich publizierten TWiST-Analyse von Friedlander et al. wurde die Zeit ohne Symptome von Krankheitsprogression oder Toxizität nach Randomisierung bis zur Krankheitsprogression in der SOLO1 Studie untersucht (TWiST=Time Without Symptoms of disease or Toxicity) [60]. Dabei wurde die Toxizität als die Gesamtanzahl der Tage definiert, an denen die Patientinnen an Übelkeit, Fatigue oder Erbrechen (jeweils vom CTCAE-Grad ≥ 2) litten, unabhängig davon wann diese Nebenwirkungen auftraten. In der TWiST-Analyse zeigte sich in der SOLO1-Studie ein deutlicher Vorteil für die Olaparib-Therapie im	

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)
	Vergleich zum beobachtenden Abwarten (Vgl. Abbildung 4 und Abbildung 5).  Abbildung 4: TWiST-Kurven, Olaparib-Arm der Studie SOLO1 Quelle: [60] TWiST: Time Without Symptoms of disease or Toxicity	

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 5: TWiST-Kurven, Placebo-Arm der Studie SOLO1 Quelle: [60]. TWiST: Time Without Symptoms of disease or Toxicity Die Zeit ohne Symptome von Krankheitsprogression oder Toxizität	

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)
	war unter Olaparib statistisch signifikant und klinisch relevant um 8,77 Monate verlängert (26,54 Monate im Olaparib-Arm versus 17,77 Monate im Placebo-Arm; ([95%-KI]: [5,22;12,33])). In einer Sensitivitätsanalyse, in der die Toxizität als jegliches schweres UE (CTCAE-Grad ≥ 3) definiert wurde, war der TWiST-Vorteil von Olaparib noch deutlicher und betrug 12,90 Monate (33,41 Monate im Olaparib-Arm versus 20,50 Monate im Placebo-Arm; ([95%-KI]: [9,03;16,77])). <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Die deutlich längere Zeit ohne Symptome von Krankheitsprogression oder Toxizität unter Olaparib im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten ist bei der Interpretation der Sicherheitsergebnisse und bei der Herleitung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.	Bezüglich der Morbidität zeigen sich anhand der zur Bewertung herangezogenen Endpunkte insgesamt weder Vor- noch Nachteile durch eine Behandlung mit Olaparib. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich negative Effekte für Olaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch eine Zunahme von schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen wegen UE. Im Detail zeigen sich die negativen Effekte auch im Bereich der spezifischen UE.
S. 25-26	Einordnung einer Olaparib-Folgetherapie nach Progress Das IQWiG kritisiert die nicht zulassungskonforme Gabe von Olaparib als Folgetherapie innerhalb der Studie. <u>Anmerkung</u> Für eine optimale Versorgung der Patientinnen ist generell die freie	

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wahl der Folgetherapie, die auch Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase (PARP)-Inhibitoren einschließt, notwendig und entspricht ethischen Ansprüchen an eine Studie. Dabei obliegt die Wahl der Folgetherapie dem Studienarzt und wird individuell in Abstimmung mit der Patientin getroffen. Zudem erlaubt dieses Vorgehen nach der Studie eine dem Versorgungsalltag sehr nahe Weiterbehandlung. Im Placebo-Arm erhielten 33 Patientinnen (25,2%) einen PARP-Inhibitor im Rahmen einer ersten Folgetherapie. Zu beachten bei der Interpretation der Folgetherapien nach der im Dossier aufgeführten Tabelle 4-24 ist, dass hier nicht das Therapieregime, sondern die therapeutischen Substanzen dokumentiert wurden. Die Erhaltungstherapie ist aber per Definition nicht eine separate Therapielinie, sondern Teil des Therapieansatzes in der jeweiligen Indikation (vgl. Nutzenbewertung SOLO2). So sind pro Patientin mehrere Substanzen pro Folgetherapielinie dokumentierbar. Von den 33 Patientinnen, die einen PARP-Inhibitor im Rahmen der ersten Folgetherapie nach Progress erhalten haben, haben lediglich 3 Patientinnen eine Monotherapie mit Olaparib erhalten [39]. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Olaparib wurde in der Studie zulassungskonform im Rahmen der Folgetherapie im Placebo-Arm eingesetzt. Vor dem Hintergrund der	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	hohen Rate von Patientinnen im Kontrollarm mit Olaparib-Folgetherapie und des bekannten Wirkprofils in den Therapielinien des Platin-sensitiven Rezidivs sind die klinisch relevanten positiven Ergebnisse zu PFS2 und TSST in der Erstlinie umso stärker einzuschätzen.	
S. 43	Bewertung der Relevanz der Kohorte in China Das IQWiG merkt an, es wäre sachgerecht die Daten der Hauptkohorte und der China-Kohorte der Studie SOLO1 auf Basis der individuellen Patientendaten (IPD) gemeinsam auszuwerten. Des Weiteren führt das Institut aus, dass dies in der vorliegenden Bewertungssituation jedoch ohne Konsequenz bliebe, da die Ergebnisse der Kohorte in China die gleiche Effektrichtung aufwiesen wie die der Hauptkohorte. Die Berücksichtigung der Ergebnisse der China-Kohorte ändert der Ansicht des IQWiG nach nichts an der Gesamtaussage zum Zusatznutzen. <u>Anmerkung</u> AstraZeneca stimmt mit dem IQWiG hinsichtlich der Einschätzung überein, dass die China-Kohorte nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird. Weiterhin wurden die Daten dieser zusätzlichen Studienkohorte transparent und umfänglich	

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)
	dargestellt. Von einer Meta-Analyse der Hauptkohorte und der China Kohorte sind keine zusätzlichen relevanten Informationen zu erwarten, insbesondere da die Effekte in beiden Kohorten gleichgerichtet sind und sich die Beobachtungsdauer der Kohorten deutlich (30%) unterscheidet. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Mit dem von AstraZeneca gewählten Vorgehen wurde jegliche notwendige Evidenz zur Beurteilung des Zusatznutzens dargelegt.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 343. Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2015.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 697. Trametinib (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2018.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 684. Nivolumab (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2018.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 669. Pertuzumab (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2018.
5. 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 – Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet). 2016.
6. 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 – Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung). 2018.
7. 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 Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Behandlung). 2019.
8. 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 – Trametinib (Melanom, in Kombination mit Dabrafenib, BRAF-V600-Mutation, adjuvante Behandlung). 2019.
9. Miller RE, Crusz SM, Ledermann JA. Olaparib maintenance for first-line treatment of ovarian cancer: will SOLO1 reset the standard of care? *Future Oncol.* 2019;15(16):1845-53.
10. Rosen B, Laframboise S, Ferguson S, Dodge J, Bernardini M, Murphy J, et al. The impacts of neoadjuvant chemotherapy and of debulking surgery on survival from advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;134(3):462-7.
11. Sorensen SM, Schnack TH, Hogdall C. Impact of residual disease on overall survival in women with Federation of Gynecology and Obstetrics stage IIIB-IIIC vs stage IV epithelial ovarian cancer after primary surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98(1):34-43.
12. Leitlinienprogramm O. Patientenleitlinie Eierstockkrebs - Ein Ratgeber für Patientinnen. Stand: April. 2018.
13. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Single Technology Appraisal. Olaparib for maintenance treatment of BRCA-mutated ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer after response to first-line platinum-based chemotherapy [ID1124]. Committee Papers. 2019.

14. Schrijvers D. Treatment of advanced cancer. In: Catane R, Cherny NI, Kloke M, Tanneberger S, Schrijvers D, (Hrsg.). European Society for Medical Oncology - Handbook of advanced cancer care. London and New York: Taylor & Francis Group; 2006.
15. Leitlinienprogramm O. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 3.0 AWMF-Registernummer: 032/035OL. Januar. 2019.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 212. Kuration vs. Palliation: Versuch einer Begriffsklärung. 2014.
17. Gemeinsamer B. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2019-B-009, Olaparib zur Behandlung des epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms. 2019.
18. Engel J, Eckel R, Schubert-Fritschle G, Kerr J, Kuhn W, Diebold J, et al. Moderate progress for ovarian cancer in the last 20 years: prolongation of survival, but no improvement in the cure rate. *Eur J Cancer*. 2002;38(18):2435-45.
19. Timmermans M, Sonke GS, Van de Vijver KK, van der Aa MA, Kruitwagen R. No improvement in long-term survival for epithelial ovarian cancer patients: A population-based study between 1989 and 2014 in the Netherlands. *Eur J Cancer*. 2018;88:31-7.
20. Ataseven B, Grimm C, Harter P, Heitz F, Traut A, Prader S, et al. Prognostic impact of debulking surgery and residual tumor in patients with epithelial ovarian cancer FIGO stage IV. *Gynecol Oncol*. 2016;140(2):215-20.
21. Mathews C, Moore K, Colombo N, Scambia, Kim BG, Oaknin A, et al. Maintenance olaparib after platinum-based chemotherapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation: Efficacy by surgical and tumor status in the Phase III SOLO1 trial. ASCO Annual Meeting, Chicago, USA May 31–June 4, 2019. 2019.
22. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim B-G, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance olaparib after platinum-based chemotherapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation: Efficacy by the timing of surgery and residual tumor status following upfront or interval cytoreductive surgery in the Phase III SOLO1 trial. ESGO 21st European Congress on Gynecological Oncology (Nov 2-5, 2019, Athens, Greece, Oral Presentation). 2019.
23. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006;95 Suppl 1:S161-92.
24. Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(3):183-203.
25. Harter P, Pfisterer J, Lamparter C, Kerkmann M, Du Bois A. Zwischenbericht zur AGO Qualitätssicherung „QS-OVAR 2016-2021“. 2018.
26. Fago-Olsen CL, Ottesen B, Kehlet H, Antonsen SL, Christensen IJ, Markauskas A, et al. Does neoadjuvant chemotherapy impair long-term survival for ovarian cancer patients? A nationwide Danish study. *Gynecol Oncol*. 2014;132(2):292-8.
27. Gadducci A, Cosio S, Zizioli V, Notaro S, Tana R, Panattoni A, et al. Patterns of Recurrence and Clinical Outcome of Patients With Stage IIIC to Stage IV Epithelial Ovarian Cancer in Complete Response After Primary Debulking Surgery Plus Chemotherapy or Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Interval Debulking Surgery: An Italian Multicenter Retrospective Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(1):28-36.

28. Skof E, Merlo S, Pilko G, Kobal B. The role of neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced (stage IIIC) epithelial ovarian cancer. *Radiol Oncol*. 2016;50(3):341-6.
29. Drews F, Bertelli G, Lutchman-Singh K. Management of advanced ovarian cancer in South West Wales - a comparison between primary debulking surgery and primary chemotherapy treatment strategies in an unselected, consecutive patient cohort. *Cancer Epidemiol*. 2017;49:85-91.
30. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials. *Cancer*. 2009;115(6):1234-44.
31. Elstrand MB, Sandstad B, Oksefjell H, Davidson B, Trope CG. Prognostic significance of residual tumor in patients with epithelial ovarian carcinoma stage IV in a 20 year perspective. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91(3):308-17.
32. Luyckx M, Leblanc E, Filleron T, Morice P, Darai E, Classe JM, et al. Maximal cytoreduction in patients with FIGO stage IIIC to stage IV ovarian, fallopian, and peritoneal cancer in day-to-day practice: a Retrospective French Multicentric Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2012;22(8):1337-43.
33. Pectasides D, Papaxoinis G, Fountzilas G, Aravantinos G, Bamias A, Pavlidis N, et al. Epithelial ovarian cancer in Greece: a retrospective study of 1,791 patients by the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG). *Anticancer Res*. 2009;29(2):745-51.
34. Polterauer S, Vergote I, Concin N, Braicu I, Chekerov R, Mahner S, et al. Prognostic value of residual tumor size in patients with epithelial ovarian cancer FIGO stages IIA-IV: analysis of the OVCAD data. *Int J Gynecol Cancer*. 2012;22(3):380-5.
35. Rutten MJ, Sonke GS, Westermann AM, van Driel WJ, Trum JW, Kenter GG, et al. Prognostic Value of Residual Disease after Interval Debulking Surgery for FIGO Stage IIIC and IV Epithelial Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol Int*. 2015;2015:464123.
36. Trope CG, Elstrand MB, Sandstad B, Davidson B, Oksefjell H. Neoadjuvant chemotherapy, interval debulking surgery or primary surgery in ovarian carcinoma FIGO stage IV? *Eur J Cancer*. 2012;48(14):2146-54.
37. Wimberger P, Wehling M, Lehmann N, Kimmig R, Schmalfeldt B, Burges A, et al. Influence of residual tumor on outcome in ovarian cancer patients with FIGO stage IV disease: an exploratory analysis of the AGO-OVAR (Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group). *Ann Surg Oncol*. 2010;17(6):1642-8.
38. du Bois A, Heitz F, Reuss A. Survival of patients with advanced epithelial ovarian cancer-adapted to SOLO-1 selection criteria- a meta-analysis of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)-OVAR meta-data base including 4,856 patients. 2019.
39. AstraZeneca. Zusatzanalysen zur SOLO1 Studie. 2019.
40. Domenici L, Palaia I, Giorgini M, Piscitelli VP, Tomao F, Marchetti C, et al. Sexual Health and Quality of Life Assessment among Ovarian Cancer Patients during Chemotherapy. *Oncology*. 2016;91(4):205-10.
41. Huffman LB, Hartenbach EM, Carter J, Rash JK, Kushner DM. Maintaining sexual health throughout gynecologic cancer survivorship: A comprehensive review and clinical guide. *Gynecol Oncol*. 2016;140(2):359-68.
42. Izycki D, Wozniak K, Izycka N. Consequences of gynecological cancer in patients and their partners from the sexual and psychological perspective. *Prz Menopauzalny*. 2016;15(2):112-6.

43. Watts S, Prescott P, Mason J, McLeod N, Lewith G. Depression and anxiety in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of prevalence rates. *BMJ Open*. 2015;5(11):e007618.
44. Wen Q, Shao Z, Zhang P, Zhu T, Li D, Wang S. Mental distress, quality of life and social support in recurrent ovarian cancer patients during active chemotherapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;216:85-91.
45. Colombo N, Lorusso D, Scollo P. Impact of Recurrence of Ovarian Cancer on Quality of Life and Outlook for the Future. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(6):1134-40.
46. Hesse M, Heydweiller K, Mucke M, Cuhls H, Radbruch L. Angst bei fortschreitenden Erkrankungen. *Dtsch Med Wochenschr*. 2016;141(17):1229-34.
47. Koch L, Jansen L, Brenner H, Arndt V. Fear of recurrence and disease progression in long-term (≥ 5 years) cancer survivors--a systematic review of quantitative studies. *Psychooncology*. 2013;22(1):1-11.
48. 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;119(2):390-6.
49. Ferrell B, Smith SL, Cullinane CA, Melancon C. Psychological well being and quality of life in ovarian cancer survivors. *Cancer*. 2003;98(5):1061-71.
50. Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, Urban N, Gough S, Schurman KM, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer*. 2007;109(2):221-7.
51. Ryerson AB, Ehemann C, Burton J, McCall N, Blackman D, Subramanian S, et al. Symptoms, diagnoses, and time to key diagnostic procedures among older U.S. women with ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 2007;109(5):1053-61.
52. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95 Rev.5. 2017. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf. [Zugriff am: 21.10.2019]
53. Friedlander M, Trimble E, Tinker A, Alberts D, Avall-Lundqvist E, Brady M, et al. Clinical trials in recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(4):771-5.
54. Stuart GC, Kitchener H, Bacon M, duBois 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. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(4):750-5.
55. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. Band 2 - Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. 2013. Verfügbar unter: https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf. [Zugriff am: 21.10.2019]
56. Thigpen TJ. 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. *Gynecol Oncol*. 2015;136(1):121-9.
57. Hanker LC, Loibl S, Burchardi N, Pfisterer J, Meier W, Pujade-Lauraine E, et al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. *Ann Oncol*. 2012;23(10):2605-12.
58. Friedlander M., Hettle R., Parkhomenko E. Impact of radiological disease progression on the health status of patients (pts) with BRCA-mutated advanced ovarian cancer (OC) treated with maintenance olaparib (OL) or placebo (PL) after first-line platinum chemotherapy. 2019.

59. Colombo N, Moore K, Scambia G, Oaknin A, Friedlander M, Lisyanskaya A, et al. Adverse events with maintenance olaparib in newly diagnosed patients with advanced ovarian cancer and a BRCA mutation: Phase III SOLO1 trial. ASCO Annual Meeting, Chicago, USA May 31–June 4, 2019. 2019.
60. Friedlander M, Moore KN, Colombo N, Scambia G, Kim B-G, Oaknin A, et al. Patient-centred outcomes with maintenance olaparib in newly diagnosed patients with advanced ovarian cancer and a BRCA mutation in the Phase III SOLO1 trial to support the clinical benefit of prolongation of progression-free survival. Poster presented at ESMO Annual Meeting, 27 September–1 October 2019, Barcelona, Spain. 2019.

5.2 Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	31.10.2019
Stellungnahme zu	Olaparib/Lynparza®
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 50 Zeile 4	<u>Anmerkung:</u> Das IQWiG schließt aus seiner Bewertung den Endpunkt „Zeit bis zur Initiierung einer Folgetherapie (erste und zweite)“ aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz aus¹. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Beim TTST (Time to Subsequent Therapy), handelt es sich um die Zeit bis zur Folgetherapie oder Tod. Wir sehen TTST als eigenständigen patienten-relevanten Endpunkt zur Morbidität. Denn eine Folgetherapie wird nur dann eingeleitet, wenn sich der Gesundheitszustand des Patienten und somit seine Prognose verschlechtert. Daher ist die Zeit bis zur ersten Folgetherapie ein unmittelbares Maß für die Wirksamkeit einer Therapie. Aus vorgenannten Gründen schlägt MSD vor, den Endpunkt „Zeit bis zur Initiierung einer Folgetherapie“ in der vorliegenden Nutzenbewertung zu berücksichtigen. In Analogie, stellte der G-BA im Olaparib Verfahren vom November 2015 fest: „Die Zeit bis zur 1. Folgetherapie (time to first subsequent therapy, TFST) kann als patientenrelevanter Endpunkt gewertet werden, weil der Beginn einer Folgetherapie für die betroffenen Patientinnen von hoher körperlicher und psychosozialer	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Relevanz ist ² .	

Literaturverzeichnis

1. Olaparib/Lynparza®, Dossierbewertung A19-56, Ovarialkarzinom, Erstlinie Erhaltung
2. Gemeinsamer, B., 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.

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

Datum	5.11.2019
Stellungnahme zu	Olaparib (Lynparza®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Oktober 2019 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Olaparib (Lynparza®) von AstraZeneca GmbH veröffentlicht. Olaparib in einem neuen Anwendungsgebiet wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA „Beobachtendes Abwarten“ fest. In seiner Nutzenbewertung stuft das IQWiG einen Zusatznutzen als nicht belegt ein. Insgesamt sieht das Institut negative Effekte in der Kategorie der Nebenwirkungen. Da für das Gesamtüberleben aufgrund der noch kurzen Beobachtungsdauer und wenigen Ereignisse keine aussagekräftigen Ergebnisse vorlägen, sei eine Gesamtabwägung nicht möglich. Der Hersteller sieht in seinem Dossier die Patientinnen in einer kurativen Behandlungssituation und beansprucht einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen insbesondere aufgrund der Vorteile bei Rezidiven bzw. beim rezidivfreien Überleben (RFS). Die Vorteile bei Rezidiven bzw. beim RFS werden jedoch vom IQWiG nicht berücksichtigt.	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vorteile bei der Rezidivrate und beim RFS sind zu berücksichtigen Festzustellen ist, dass für die Endpunkte Rezidivrate (RR [95%-KI]: 0,50 [0,39;0,62]; $p < 0,0001$) und RFS (HR [95%-KI]: 0,35 [0,25;0,48]; $p < 0,0001$) große positive Effekte zugunsten von Olaparib vorliegen. Diese Vorteile werden jedoch vom IQWiG nicht berücksichtigt. Laut IQWiG sei nicht per se anzunehmen, dass es sich bei der vorliegenden Indikation und der Behandlung um eine kurative Therapiesituation handle. Daher seien die Endpunkte nicht unmittelbar patientenrelevant. Zudem seien diese post hoc festgelegt worden und die Bewertbarkeit aufgrund einer relativ kurzen Beobachtungsdauer eingeschränkt. Nach Auffassung des vfa sind die Ergebnisse zu den Endpunkten Rezidivrate und RFS in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Im Dossier beschreibt der Hersteller, dass die Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms einen kurativen Ansatz mit der Zielsetzung der Tumorfreiheit bzw. einer dauerhaften Rezidivfreiheit oder zumindest eines längeren Überlebens verfolgt. Das Ziel der Kuration ist demnach die grundlegende Intention der therapeutischen Schritte. Das IQWiG argumentiert hingegen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet sich selbst nach komplettem Ansprechen hohe Rate an Rezidiven zeigen und verweist dabei insb. auf die Ergebnisse der Studie SOLO1, in der sich eine Rezidivrate von etwa 70 % nach 5 Jahren Studiendauer bei Patientinnen mit einem vollständigen	Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt im Dossier Endpunkte zum Komplex „Rezidive“ und legt dabei, basierend auf einer Teilpopulation der Patientinnen, die folgenden post hoc definierten Operationalisierungen vor: • Rezidivrate: Anteil der Patientinnen mit neuer Zielläsion / Nichtzielläsion. • Rezidivfreies Überleben (RFS): kombinierter Endpunkt aus Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten einer neuen Zielläsion / Nichtzielläsion oder Tod jedweder Ursache. • Zeit bis zum Rezidiv: operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer neuen Zielläsion / Nichtzielläsion. Die Auswertungen basieren dabei auf den Erhebungen zum PFS1 zu denjenigen Patientinnen, die bei Randomisierung ein vollständiges Ansprechen auf die vorangehende platinhaltige Erstlinienchemotherapie zeigten (etwa 82 % der PFS-Population). Für diese Teilpopulation definiert der pharmazeutische Unternehmer jede festgestellte neue Zielläsion / Nichtzielläsion gemäß RECIST als Rezidiv. Hierbei geht er von einem kurativen Therapieansatz aus und interpretiert das Auftreten eines Rezidivs als Scheitern eines Heilungsversuchs. Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse ist bei der weit überwiegenden Anzahl der Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet im weiteren Krankheitsverlauf von

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ansprechen im Placeboarm zeigt. Die Argumentation des IQWiG hinsichtlich der Rezidivrate im Placeboarm ist jedoch nicht sachgerecht, da für die vorliegende Fragestellung von Bedeutung ist, dass der Einsatz von Olaparib (und nicht Placebo) in der Erhaltungstherapie mit einer kurativen Zielsetzung und mit einer ausreichenden Beobachtungszeit erfolgt.	einem Rezidiv bzw. einem Progressionsereignis auszugehen. Mehrere Studien^{17, 18} zeigen selbst nach komplettem klinischen oder pathologisch kompletten Ansprechen eine hohe Rate an Rezidiven nach einer platinhaltigen Erstlinienchemotherapie. Auch die Ergebnisse der Studie SOLO1 weisen eine hohe Rezidivrate von etwa 70 % nach 5 Jahren Studiendauer bei Patientinnen mit einem vollständigen Ansprechen bei Randomisierung im Vergleichsarm aus. Auch aus den von klinischen Experten im vorliegenden Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Einschätzungen geht nicht hervor, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich von einem kurativen Therapieansatz ausgegangen werden kann. Ob durch den Einsatz von Olaparib in der Erhaltungstherapie eine kurative Situation entstehen könnte, ist derzeit nicht abschließend beurteilbar, da die Ergebnisse der Studie SOLO1 aufgrund der relativen kurzen Beobachtungszeit zum vorliegenden Datenschnitt eine geringe Aussagekraft besitzen. Die Ergebnisse zu den Endpunkten zum Komplex „Rezidive“ werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.
Vorteile beim EQ-5D VAS sind zu berücksichtigen Nach Angaben des Herstellers im Dossier liegt für den Endpunkt EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verbesserung um mindestens 7 Punkte) ein großer statistischer signifikanter Vorteil zugunsten von Olaparib vor. Demnach wurde die mediane Zeit bis zur Verbesserung Olaparib nach 8,3 Monaten erreicht und unter Placebo nach 27,9 Monaten mit einem	

¹⁷Chen H, Fang F, Liu GJ, Xie HY, Zou J, Feng D. Maintenance chemotherapy for ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev 2013; (6): CD007414.

¹⁸Coleman RL, Monk BJ, Sood AK, Herzog TJ. Latest research and treatment of advanced-stage epithelial ovarian cancer. Nat Rev Clin Oncol 2013; 10(4): 211-224.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Behandlungsunterschied von 19,6 Monaten (HR [95%-KI]: 1,48 [1,07;2,08]; p=0,0242). Dieser relevante und signifikante Vorteil zeigt sich auch für die zusätzlich dargestellte Operationalisierung als Zeit bis zur Verbesserung um mindestens 10 Punkte (HR [95%-KI]: 1,46 [1,05;2,06]; p=0,0298). Die Vorteile für EQ-5D VAS sind in der vorliegenden Nutzenbewertung zwingend zu berücksichtigen. Die vom Hersteller gewählte Vorgehensweise entspricht jedoch der akzeptierten Verfahrenspraxis in den früheren Bewertungen des IQWiG (z.B. Dossierbewertung A17-64 vom 13.03.2018) und in allen aktuellen Beschlüssen des G-BA. Darin wurden die Responsekriterien von ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte für die Auswertung der EQ-5D VAS (auf Basis der Validierungsstudie von Pickard 2007) vom G-BA als adäquat erachtet und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. In der vorliegenden Nutzenbewertung weicht das IQWiG von der akzeptierten Bewertungspraxis ab. Die früher akzeptierte Validierungsstudie von Pickard 2007 wird nun als nicht mehr geeignet angesehen, um die Validität einer MID für den EQ-5D VAS abzuleiten. Bei seiner Argumentation verweist das IQWiG darauf, dass eine MID in einer Längsschnittstudie zu ermitteln wäre, während die Validierungsstudie von Pickard 2007 ein Querschnittsdesigns (siehe Dossierbewertung A18-33). Die neuen und zur bisherigen Vorgehensweise abweichenden Anforderungen werden laut IQWiG „von der aktuellen methodischen Diskussion zur Bestimmung einer validen MID unterstrichen“. Daraus schlussfolgert das IQWiG, dass die Studie von Pickard 2007 „vor dem Hintergrund dieser aktuellen Diskussion“ nicht akzeptiert werden kann. Zusätzlich seien auch die in der Arbeit von Pickard 2007 eingesetzten Anker nicht zur Ableitung einer MID geeignet, da ECOG-PS einer Fremdeinschätzung durch den Untersucher und nicht um eine vom Patienten selbst wahrgenommene	Zur Beurteilung des Gesundheitszustands der Studienpatienten legt der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 7 Punkte und um ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vor. Anstelle der Responderanalysen werden in der Dossierbewertung des IQWiG Analysen von Mittelwertunterschieden herangezogen. Der Unterschied zwischen den Studienarmen ist hinsichtlich der Mittelwertdifferenz nicht statistisch signifikant. Die der Herleitung der MID für die Responderanalysen zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) wird vom IQWiG als nicht geeignet eingestuft, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt wird. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-PS und FACT-G Summenscore vom IQWiG als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet. Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einschätzung entspreche. Für diese neue und zur bisherigen Vorgehensweise ab-weichende Anforderung bringt das IQWiG gar keine Begründung. Der kritische Umgang des IQWiG mit MID-Validierungsstudien reiht sich zudem in die zuletzt vom Institut durchgeführten Nutzenbewertungen ein, in denen das IQWiG gehäuft die zuvor bereits akzeptierten Validierungsstudien für Responder-Analysen bei patientenberichteten Endpunkten neuerdings abgelehnt hat (siehe z.B. Nutzenbewertungen A17-58, A17-63, A17-64, A18-57, A18-68). Nach Auffassung des vfa ist diese neue Vorgehens-weise des IQWiG strikt abzulehnen. Den Ausführungen des IQWiG ist nicht zu entnehmen, dass seine neu eingeführten An-forderungen an die Qualität von Validierungsstudien einen neuen Standard im Sinne des aktuellen Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse darstellen und es damit gerechtfertigt wäre, die bis-lang in den Nutzenbewertungsverfahren geltenden Standards gänzlich abzulösen. Vielmehr unterstreicht das IQWiG selbst, dass seine neu eingeführten Anforderungen allenfalls Gegen-stand einer neuen, noch laufenden „aktuellen methodischen Diskussion“ seien (siehe S. 73 der Nutzenbewertung A18-68). Der neue und anhaltende Charakter dieser Diskussionen ist ein deutliches Indiz, dass ein allgemeiner Konsens zum derzeitigen Zeit-punkt beim Thema noch nicht vorliegt und dass solche Anforderungen deshalb nicht dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zugerechnet werden können. Dies zeigt sich auch daran, dass diese vermeintlich neuen Anforderungen nicht klar und abschließend in der vorliegenden Nutzenbewertung formuliert wurden und auch nicht Teil des IQWiG-eigenen Methoden-papiers sind. Zudem sieht der vfa die große Gefahr, dass unbemerkt verschärfte Standards der Bewertung (von Validierungsstudien) vorbei am Diskurs	Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
mit Vertretern aus Wissenschaft und Praxis sowie der Betroffenen eingeführt werden sollen. Es ist deshalb zu fordern, dass das IQWiG zunächst die unausgegorenen Erkenntnisse aus der noch laufenden wissenschaftlichen Diskussion einer konsensorientierten wissenschaftlichen Auseinandersetzung zuführt, auf deren Grundlage dann entschieden werden kann, ob ein neu-er Standard bei der Bewertung von Validierungsstudien sinnvoll und erforderlich ist. Bis zu diesem Zeitpunkt dürfen geltende Standards nicht einfach über Bord geworfen werden. Denn die Tragweite dieses neuen Vorgehens ist nicht zu unterschätzen. Setzen sich das neue IQWiG-Vorgehen ohne weitere Prüfungen durch, könnten wohlmöglich alle derzeitig sowie zukünftig verwendeten Relevanzschwellen in Frage gestellt werden. Der Nachweis von Vorteilen in der Lebensqualität und Morbidität könnte so der Vergangenheit angehören, da die Verwendung der weit konservativeren Analyse-methode der standardisierten Mittelwertdifferenzen (Irrelevanzschwelle von 0,2 beim Hedges' g mit Verschiebung der Null-Hypothese) diesen Nachweis vor fast unüberwindbare Hürden stellt, wie sich dies anhand des der vorliegenden Nutzenbewertung zeigt. Insgesamt ist festzuhalten, dass das IQWiG neue Standards an die Validierungsstudien für MIDs bei patientenberichteten End-punkten eingeführt hat. Diese neuen Anforderungen resultieren jedoch aus laufender methodischer Diskussion und stellen aus der Sicht des vfa keinen, allgemein akzeptierten, wissenschaftlichen Standard dar. Hier wäre es zumindest erforderlich gewesen, zunächst eine konsensorientierte wissenschaftliche Auseinander-setzung unter Einbindung von methodischen Fachexperten (z.B. im Rahmen eines IQWiG im Dialog) durchzuführen und diesen Konsens in den Methoden der Nutzenbewertung zu verankern.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Progressionsfreies Überleben ist als patientenrelevanter Endpunkt zu akzeptieren Für das progressionsfreie Überleben (PFS) als primären Endpunkt der bewerteten Zulassungsstudie (SOLO1) sowie auch für den Endpunkt PFS2 liegen nach Angaben des Herstellers im Dossier große statistisch signifikante Vorteile vor. Das IQWiG schließt den Endpunkt PFS aus seiner Bewertung aus, weil PFS im institutseigenen Verständnis nicht patientenrelevant sei. Begründet wird dies damit, dass die Beurteilung der Progression auf Basis bildgebender Verfahren und nicht über eine von den Patienten wahrgenommenen Symptomatik geschehe. Mit der gleichen Begründung wird der Endpunkt PFS bislang auch vom G-BA in seiner bisherigen Bewertungspraxis nicht akzeptiert. Jedoch bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen im G-BA. Diese unterschiedlichen Auffassungen werden bei der Beurteilung der Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Die Aberkennung der Patientenrelevanz des Endpunktes steht jedoch im Widerspruch im Vergleich zu anderen Organisationen, in den der Endpunkt mit Augenmaß akzeptiert wird. Dazu gehören die Zulassungsbehörden (FDA, EMA) und HTA-Organisationen (z.B. EUnetHTA, NICE, HAS, CADTH), die medizinischen Fachgesellschaften in Deutschland und weltweit (AGO, DGHO, ESMO, ASCO) sowie andere, nach Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin arbeitende Organisationen (z.B. Cochrane Collaboration). Die ablehnende Haltung im Umgang mit der Evidenz zu PFS-Ergebnissen	Bei dem Endpunkt PFS1 handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wird bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression erfolgt nach RECIST-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren. Dieses Vorgehen entspricht nicht den Empfehlungen in dieser Indikation. So soll gemäß der deutschen S3-Leitlinie¹⁹ bei symptomfreien Patientinnen keine routinemäßige apparative Diagnostik oder Markerbestimmung durchgeführt werden, da keine Verlängerung des Gesamtüberlebens bei einem früheren Beginn einer Folgetherapie erwartet wird. Erst bei vorliegender Symptomatik soll eine Folgetherapie eingeleitet werden. Unter Berücksichtigung der aufgeführten Aspekte wird der Endpunkt PFS1 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Bei dem Endpunkt PFS2 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. Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression des Endpunktes PFS2 erfolgte mittels bildgebender Verfahren, durch laborparametrische Erhebungen (CA-125 Messung oder anhand von

¹⁹ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren; Langversion 2.1 [online]. AWMF-Registernummer: 032/035OL.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
stellt damit offenkundig einen Sonder-weg im Vergleich zu anderen Organisationen dar. Die dogmatische Verfahrenspraxis widerspricht damit folglich auch dem Grundsatz des AMNOG, da gemäß AM-NutzenV die Bewertung „nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin“ erfolgen soll. Nach Auffassung des vfa ist damit der praktizierte Ausschluss des Endpunktes PFS nicht sachgerecht.	Symptomen (symptomatischer Progress). Jedoch wurde insgesamt nur für vier Patientinnen (1,0 %) mit einem PFS2-Ereignis ein symptomatischer Progress als Grund für die Diagnose angegeben. Zudem soll, wie bereits für den Endpunkt PFS1 diskutiert, bei symptomfreien Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet keine routinemäßige apparative Diagnostik sowie keine Markerbestimmung, insbesondere keine Bestimmung des CA-125-Levels, durchgeführt werden. Unter Berücksichtigung der aufgeführten Aspekte wird der Endpunkt PFS2 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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

Literatur:

5.4 Stellungnahme der DGGG, DGHO und NOGGO

Datum	5. November 2019
Stellungnahme zu	Olaparib
Stellungnahme von	DGGG, DGHO, NOGGO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
1. Zusammenfassung Dieses Verfahren zum Einsatz von Olaparib (Lynparza®) beschäftigt sich mit dem Einsatz dieses PARP-Inhibitors in der Erhaltungstherapie von Patientinnen mit einem fortgeschrittenen BRCA1/2-mutierten, high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom und kompletter oder partieller Remission nach Platin-basierter Erstlinien-Chemotherapie. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1. Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG <table><tr><th colspan="2">G-BA</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr><tr><th>Subpopulationen</th><th>ZVT</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th></tr><tr><td>-</td><td>beobachtendes Abwarten</td><td>beträchtlich</td><td>Hinweis</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr></table> Unsere Anmerkungen sind: - Der von uns im folgenden verwendete Terminus „Ovarialkarzinom“ umfasst die gesamte Zulassungsindikation „high-grade epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom“. - Als zweckmäßige Vergleichstherapie ist beobachtendes Abwarten geeignet. Eine in Deutschland häufig						G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	beobachtendes Abwarten	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																			
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																		
-	beobachtendes Abwarten	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-																		

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
eingesetzte Alternative ist Bevacizumab. • Basis der frühen Nutzenbewertung ist SOLO1, eine prospektive, internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit einer 2:1 Randomisierung zugunsten des Olaparib-Arms. Eingeschlossen wurden nur Patientinnen mit Nachweis einer BRCA1/2-Mutation. • Olaparib führt zu einer deutlichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einem Hazard Ratio von 0,30 sowie zur Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Therapie. • Olaparib führt nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. • Die Rate schwerer Nebenwirkungen entspricht dem Substanzklassenspektrum der PARP-Inhibitoren. • Die Auswertungen zur Lebensqualität und zum Patient-Reported-Outcome zeigen numerische, aber keine signifikanten Veränderungen. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Olaparib in der Erhaltungstherapie den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). Olaparib ist jetzt in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms nach erfolgreicher, platinhaltiger Chemotherapie angekommen. Offen sind die Wirksamkeit bei Patientinnen mit somatischen oder ohne BRCA-Mutationen sowie die Langzeiteffekte.	
2. Einleitung Pro Jahr erkranken in Deutschland etwa 7.000 - 7.500 Frauen an einem Ovarialkarzinom [1]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 70 Jahren. Neben allgemeinen Risiken wie Alter, Übergewicht und hormonellen Faktoren ist die genetische Prädisposition relevant. Frauen mit einer hereditären BRCA-Keimbahnmutation haben – je nachdem, ob eine BRCA1- oder BRCA2-Mutation vorliegt – bis zum 70. Lebensjahr ein Erkrankungsrisiko von 17 - 59% für ein Ovarialkarzinom. Außerdem erkranken sie rund 20 Jahre früher an Krebs als Frauen ohne entsprechende genetische Belastung. Häufigste histologische Entität	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
sind die serösen Karzinome, sie machen etwa 80% der Fälle aus. Die Erkrankungs- und Sterberaten sind in den letzten 15 Jahren zwar langsam gesunken, die 5-Jahres-Überlebensrate liegt aber unter 50%. In den Stadium I und II ist die Therapie kurativ, auch in den Stadien III und IV ist eine Kuration und Langzeitkontrolle erreichbar. Nichtsdestotrotz ist die Rezidiv- und Progressionsgefahr in den fortgeschrittenen Stadien sehr hoch, so dass für diese Patientinnen ein hoher Bedarf an Erhaltungstherapien zur Symptom- und Progressionskontrolle besteht. Aufgrund fehlender Vorsorge-, Screening und Früherkennungsmethoden lässt sich die Überlebenszeit der Patientinnen aktuell nur über operative und medikamentöse Therapiekonzepte verbessern. Die große Mehrzahl der Patientinnen wird erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert.	
3. Stand des Wissens Standard in der Systemtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms sind platinhaltige Zytostatika. Empfohlen in der Erstlinientherapie wird die Kombination von Carboplatin und Paclitaxel und ab den Stadien FIGO IIIb die Hinzunahme des Antiangiogenetikums Bevacizumab als Erhaltungstherapie [2]. Für die zugelassene Erhaltungstherapie mit Bevacizumab wurde keine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, aber eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gezeigt [3, 4, 5]. PARP-Inhibitoren sind eine neue, wirksame und gut tolerierbare Therapieoption beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom. Sie verhindern, dass durch Zytostatika induzierte DNS-Schäden durch Poly(ADP-ribose) Polymerasen (PARP) repariert werden. Zugelassen sind sie bisher bei Patientinnen mit einem sog. high-grade Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinom als Erhaltungstherapie im Rezidiv nach erneuter, erfolgreicher Induktion mit einer platinbasierten Chemotherapie. Für einen PARP-Inhibitor, Rucaparib besteht in Europa auch die Zulassung als Monotherapie bei BRCA-positiven Rezidiven, siehe Tabelle 2.	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

Tabelle 2: Zulassungsstatus von PARP-Inhibitoren beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom

PARP Inhibitor	Indikation	BRCA-Status	EMA Zulassung
Niraparib	Erhaltungstherapie im Rezidiv nach erneutem Ansprechen auf platinhaltige Therapie	unabhängig	11/2017
Olaparib	Erhaltungstherapie im Rezidiv nach erneutem Ansprechen auf platinhaltige Therapie	BRCA 1/2 Mutation	1/2015
	Erhaltungstherapie in der Erstlinientherapie nach Ansprechen auf platinhaltige Therapie	unabhängig	5/2018
Rucaparib	Erhaltungstherapie im Rezidiv nach erneutem Ansprechen auf platinhaltige Therapie	BRCA 1/2 Mutation	6/2019
	Induktionstherapie nach 2 oder mehr Linien platinhaltiger Chemotherapie, wenn keine weitere platinhaltige Chemotherapie toleriert wird	unabhängig	5/2018

Olaparib war der erste orale, niedermolekulare PARP-Inhibitor. Zu Olaparib existieren auch die bisher längsten klinischen und wissenschaftlichen Erfahrungen. Aktuelle Analysen aus der Zulassungsstudie konnten zeigen, dass bereits 11% der Patientinnen unter einer Olaparib-Erhaltungstherapie bei Nachbeobachtung von

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
6 Jahren weiterhin progressionsfrei sind, eine Beobachtung, die vor der Einführung der PARP-Therapien in der Rezeidivtherapie als einzigartig zu werten ist [6]. Daten zur Wirksamkeit von PARP-Inhibitoren in der Erhaltungstherapie nach erneutem Ansprechen auf platinhaltige Chemotherapie sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Tabelle 3: Medikamentöse Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem, mäßig bis undifferenziertem, serösem Ovarialkarzinom nach Ansprechen auf eine platinhaltige Erstlinienchemotherapie (neue Arzneimittel in alphabetischer Reihenfolge) <table> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th><th>Patientinnen</th><th>Kontrolle</th><th>Neue Therapie</th><th>N¹</th><th>PFÜ² (HR³)</th><th>ÜLZ⁴ (HR³)</th></tr> <tr> <td>Burger, 2011 [3]</td><td>FIGO III/IV</td><td>Placebo</td><td>Bevacizumab</td><td>1248</td><td>10,3 vs 14,1⁶ 0,717⁷ p < 0,001</td><td>39,3⁸ vs 39,7 0,92 n. s.⁹</td></tr> <tr> <td>Perren [4], Oza [5]</td><td>FIGO III/IV, hohes Progresssionsrisi ko</td><td>Placebo</td><td>Bevacizumab</td><td>1528</td><td>20,3 vs 21,8 0,81 p = 0,004</td><td>44,6 vs 45,5 0,85 n. s.</td></tr> <tr> <td>Gonzalez-Martin [7]</td><td>FIGO III/IV</td><td>Placebo</td><td>Niraparib</td><td>733</td><td>8,2 vs 13,8⁵ 0,43⁶ p < 0,001</td><td>77 vs 84¹⁰ 0,70</td></tr> </table>						Erstautor / Jahr	Patientinnen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PFÜ ² (HR ³)	ÜLZ ⁴ (HR ³)	Burger, 2011 [3]	FIGO III/IV	Placebo	Bevacizumab	1248	10,3 vs 14,1 ⁶ 0,717 ⁷ p < 0,001	39,3 ⁸ vs 39,7 0,92 n. s. ⁹	Perren [4], Oza [5]	FIGO III/IV, hohes Progresssionsrisi ko	Placebo	Bevacizumab	1528	20,3 vs 21,8 0,81 p = 0,004	44,6 vs 45,5 0,85 n. s.	Gonzalez-Martin [7]	FIGO III/IV	Placebo	Niraparib	733	8,2 vs 13,8 ⁵ 0,43 ⁶ p < 0,001	77 vs 84 ¹⁰ 0,70	
Erstautor / Jahr	Patientinnen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PFÜ ² (HR ³)	ÜLZ ⁴ (HR ³)																												
Burger, 2011 [3]	FIGO III/IV	Placebo	Bevacizumab	1248	10,3 vs 14,1 ⁶ 0,717 ⁷ p < 0,001	39,3 ⁸ vs 39,7 0,92 n. s. ⁹																												
Perren [4], Oza [5]	FIGO III/IV, hohes Progresssionsrisi ko	Placebo	Bevacizumab	1528	20,3 vs 21,8 0,81 p = 0,004	44,6 vs 45,5 0,85 n. s.																												
Gonzalez-Martin [7]	FIGO III/IV	Placebo	Niraparib	733	8,2 vs 13,8 ⁵ 0,43 ⁶ p < 0,001	77 vs 84 ¹⁰ 0,70																												

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Moore [8]	FIGO III/IV BRCA1/2 mut ⁵	Placebo	Olaparib	391	13,8 vs n.e. 0,30 ⁶ p < 0,0001	n.e. vs n.e. ¹¹ 0,95	
Ray-Coquard [9]	FIGO III/IV	Bevacizumab + Placebo	Bevacizumab + Olaparib	733	16,6 vs 22,1 0,59 ⁶ p < 0,0001		
Coleman [10]	FIGO III/IV alle	Placebo	Veliparib	757	17,3 vs 23,5 ⁵ 0,68 ⁶ p < 0,001		
	FIGO III/IV BRCA1/2 mut	Placebo	Veliparib	200	22,0 vs 34,7 0,44 p < 0,001		
¹ N - Anzahl Patienten; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁵ BRCA1/2 mut – BRCA1 oder 2 mutiert (Keimbahn oder somatisch); ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie ; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. e. – Median nicht erreicht; ⁹ n. s. - nicht signifikant; ¹⁰ Überlebensrate nach 24 Monate; ¹¹ n. e. – Median nicht erreicht;							
Die Daten zeigen, dass die Substanzklasse der PARP-Inhibitoren das progressionsfreie Überleben in der Erstlinientherapie verlängert.							

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Olaparib 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) Mit Stand vom März 2019 hat der G-BA beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das ist akzeptabel, entspricht aber nicht vollständig dem deutschen Versorgungskontext. In Deutschland wird häufig Bevacizumab in der Erstlinie als Erhaltungstherapie eingesetzt, basierend auf zwei im Jahr 2011 publizierten, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien mit Nachweis einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens [4, 5]. Eine aktuelle randomisierte Studie zum Wert der neuen PARP-Inhibitoren wurden mit Bevacizumab als Kontrolle, die anderen Studien wurden ohne Bevacizumab durchgeführt, siehe Tabelle 3.	Insgesamt liegt für die Erhaltungstherapie nach vorheriger platinbasierter Erstlinien-Chemotherapie des fortgeschrittenen BRCA-mutierten high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms nur eine limitierte Evidenz vor. Aus den vorliegenden Leitlinien kann nicht abgeleitet werden, dass eine Erhaltungstherapie regelhaft im vorliegenden Anwendungsgebiet empfohlen wird. Konkret spricht die S3-Leitlinie²⁰ zur Primärbehandlung von Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet eine starke Empfehlung für eine Erstlinienchemotherapie aus. Bezüglich möglicher chemotherapeutischer Erhaltungstherapien führt die Leitlinie aus, dass diese nach Abschluss der

²⁰ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren; Langversion 2.1 [online]. AWMF-Registernummer: 032/035OL.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Primärtherapie nicht durchgeführt werden sollen. Die zusätzliche Gabe von Bevacizumab in Kombination zur primären Chemotherapie und fortan als Erhaltungstherapie kann gemäß der S3-Leitlinie erwogen werden. Die Erhaltungstherapie mit Bevacizumab, kommt nach Zulassungsstatus dann in Betracht, wenn die Primärtherapie ebenfalls die Anwendung von Bevacizumab beinhaltet. In der Gesamtschau legt der G-BA daher das beobachtende Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet fest.
	4. 2. Studien Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist SOLO1, eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Olaparib-Arms. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [8]. Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt. 388 Patientinnen hatten eine Keimbahn-Mutation in BRCA1 (73%) oder BRCA2 (25%).	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Datenschnitt für das Dossier war der 17. Mai 2018.	
	4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Überlebenszeit Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patientinnen mit metastasiertem Ovarialkarzinom. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Zum Datenschnitt, d. h. nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 40,7 Monaten, fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.	
	4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Hier fand sich ein sehr deutlicher Unterschied zugunsten von Olaparib mit einem Hazard Ratio von 0,30. Der Median der progressionsfreien Überlebenszeit war zum Zeitpunkt des Datenschnitts im Olaparib-Arm nicht erreicht. Das progressionsfreie Überleben ist beim Ovarialkarzinom ein wissenschaftlich und klinisch	Bei dem Endpunkt PFS1 handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wird bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression erfolgt nach RECIST-

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	relevanter Endpunkt, da die Verbesserung des progressionsfreien Überleben im Allgemeinen mit einer besseren Kontrolle von Symptomen wie Aszites, Subileus, Ileus und Schmerzen assoziiert ist, welche relevanten Einfluss auf die Lebensqualität der Patientinnen haben. In der Studie wurde zusätzlich die Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression (PFS2) analysiert, eine Kenngröße, die in der wissenschaftlichen Community akzeptiert und auch eingefordert wird, da diese auch von klinischer Relevanz ist. Auch dieser Unterschied ist signifikant zugunsten des Olaparib-Arms mit einem Hazard Ratio von 0,50. Allerdings wurden in diese Analyse nur 85 entblindete Patientinnen aufgenommen.	Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren. Dieses Vorgehen entspricht nicht den Empfehlungen in dieser Indikation. So soll gemäß der deutschen S3-Leitlinie²¹ bei symptomfreien Patientinnen keine routinemäßige apparative Diagnostik oder Markerbestimmung durchgeführt werden, da keine Verlängerung des Gesamtüberlebens bei einem früheren Beginn einer Folgetherapie erwartet wird. Erst bei vorliegender Symptomatik soll eine Folgetherapie eingeleitet werden. Unter Berücksichtigung der aufgeführten Aspekte wird der Endpunkt PFS1 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Bei dem Endpunkt PFS2 handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus

²¹ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren; Langversion 2.1 [online]. AWMF-Registernummer: 032/035OL.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression des Endpunkts PFS2 erfolgte mittels bildgebender Verfahren, durch laborparametrische Erhebungen (CA-125 Messung oder anhand von Symptomen (symptomatischer Progress). Jedoch wurde insgesamt nur für vier Patientinnen (1,0 %) mit einem PFS2-Ereignis ein symptomatischer Progress als Grund für die Diagnose angegeben. Zudem soll, wie bereits für den Endpunkt PFS1 diskutiert, bei symptomfreien Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet keine routinemäßige apparative Diagnostik sowie keine Markerbestimmung, insbesondere keine Bestimmung des CA-125-Levels,

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		durchgeführt werden. Unter Berücksichtigung der aufgeführten Aspekte wird der Endpunkt PFS2 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.
	4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden mittels der generischen EQ-5D-Skala und krankheitsspezifisch mittels des FACT-O-Fragebogens erhoben. Bei der Auswertung der EQ-5D-Fragebögen zur Verschlechterung der Lebensqualität zeigte sich ein numerischer Vorteil zugunsten des Olaparib-Arms, jedoch kein signifikanter Unterschied. Auch bei der Auswertung des FACT-O-Fragebogens zeigte sich weder ein signifikanter Unterschied in der Zeit bis zur Verschlechterung noch in einzelnen Symptomskalen. Es muss betont werden, dass keiner der zur Verfügung stehenden Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität für Erhaltungstherapien entwickelt und validiert sind.	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 3. Nebenwirkungen Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag bei 39% im Olaparib-Arm versus 18% im Placebo-Arm. Häufigste Nebenwirkungen von Olaparib im CTCAE Grad 3/4 waren Anämie (22%), Neutropenie (9%), Fatigue (4%), Diarrhoe (3%), Thrombozytopenie (1%) und Übelkeit (1%). Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 12% im Olaparib- und bei 2% im Placebo-Arm.	
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG wurde ohne Beteiligung von Patienten erstellt. Kritischer Punkt im IQWiG-Bericht ist das Fehlen einer angemessenen Methodik, um die sehr deutliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Zeit bis zur Einleitung einer weiteren (Chemo-)Therapie als patientenrelevanten Nutzens zu erfassen.	
	5. Klinische Bewertung des Nutzens Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Olaparib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [11, 12]. ESMO-MCBS v1.1 Olaparib Erhaltungstherapie: 4	
	6. Ausmaß des Zusatznutzens PARP-Inhibitoren haben (endlich) ihren Durchbruch in der gezielten onkologischen Therapie auch in der Ersttherapie erreicht und damit einen Paradigmenwechsel in der Erhaltungstherapie beim Ovarialkarzinom induziert. Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom sind inzwischen drei PARP-Inhibitoren für die Erhaltungstherapie bei Rezdiv zugelassen, mit Veliparib steht ein weiterer Inhibitor zur Diskussion. Auch beim fortgeschrittenen Mammakarzinom und anderen soliden Tumoren liegen jetzt positive Daten vor, die die Relevanz der PARP-Inhibitoren untermauern. Die Rate schwerer Nebenwirkungen liegt etwa im Bereich der bisherigen Studien mit PARP-Inhibitoren, das betrifft auch die Therapieabbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen. Trotz dieser positiven Bewertungen bleiben wissenschaftlich einige Fragen offen:	Insgesamt ist anhand der vorliegenden Datenlage eine abschließende Abwägung der positiven und negativen Effekte von Olaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich. Für Olaparib als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Selektion der optimalen Patientenpopulation</u> Basierend auf ihrem Wirkmechanismus wurden initial Patientinnen mit Nachweis einer Keimbahn-BRCA1/2 Mutation ausgewählt. Bei diesen Patientinnen ist Olaparib (und auch Rucaparib) wirksam, aber die Wirksamkeit ist nicht auf diese Patientinnen beschränkt. Auch Patientinnen mit dem Merkmal „Defekt der homologen Rekombination“ profitieren vom PARP-Inhibitor. Relevanter war allerdings die Beobachtung, dass PARP-Inhibitoren auch unabhängig von diesen Merkmalen wirksam sind. Anders gesagt: bei ausschließlicher Selektion von Patientinnen mit diesen biologischen Merkmalen werden andere Patientinnen von einer wirksamen Therapie ausgeschlossen. Konsequenterweise sind die Zulassungen für Niraparib und Rucaparib im Rezidiv unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus. Bisher haben wir keinen Biomarker, der eine definierbare Patientinnengruppe von der Therapie mit PARP-Inhibitoren ausschließt. <u>Selektion des optimalen Endpunktes</u> Die Studie SOLO2 zum Wert von Olaparib in der Erhaltungstherapie des rezidierten Ovarialkarzinoms hat deutlich gemacht, dass eine relativ lange Nachbeobachtungszeit zum Nachweis eines positiven Einflusses von PARP-Inhibitoren auf die Gesamtüberlebenszeit erforderlich ist [6]. Wir hatten wiederholt darauf hingewiesen, dass Patientinnen auch Endpunkte wie progressionsfreies Überleben sowie Verlängerung der Zeit bis zur nächsten (Chemo-)Therapie als relevant ansehen. Mit zunehmender Zahl randomisierter Studien mit vergleichbarem Patientenkollektiv kann auch die Frage valider Surrogatparameter für diese Indikation bald	oder partiell) haben, ist in Zusatznutzen nicht belegt.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	beantwortet werden. <u>Selektion der besten Erhaltungstherapie</u> Die optimale Erhaltungstherapie ist Gegenstand aktueller Diskussionen. Bisher stand nur Bevacizumab zur Verfügung, war aber nicht unumstritten. Angesichts der viel deutlicheren Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit durch Olaparib erhebt sich die Frage, - Welche Rolle hat die Erhaltungstherapie mit Bevacizumab? - Ist ein PARP-Inhibitor den anderen PARP-Inhibitoren überlegen? - Ist die Kombination von PARP-Inhibition und Bevacizumab einer Monotherapie überlegen? Eine randomisierte Studie zum Vergleich von Olaparib/Bevacizumab versus Bevacizumab zeigt aktuell die Machbarkeit und Wirksamkeit der Kombination bei BRCA-positiven als auch BRCA-negativen high grade Tumoren [9]. Mit Olaparib sind die PARP-Inhibitoren in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms angekommen, zunächst bei Patientinnen mit BRCA1/2-Mutation. Die Einführung von Olaparib hat einen hohen Wert für die Patientinnen. Dies ist mit hoher Wahrscheinlichkeit nur ein Zwischenschritt, da zahlreiche Studien mit weiteren Substanzen und in weiteren Indikationen folgen.	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

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

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. AWMF S3 Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, 2019. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-035-Oll_Ovarialkarzinom_2017-11.pdf
3. Burger RA, Breday MF, Bookman MA et al.: Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Engl J Med 365:2473-2483, 2011. DOI: [10.1056/NEJMoa1103799](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103799)
4. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J et al.: A phase 3 Trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med 365:2484-2496, 2011. DOI: [10.1056/NEJMoa1103799](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103799)
5. 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](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00086-8)
6. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F et al.: Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 18:1274-1284, 2017. DOI: [10.1016/S1470-2045\(17\)30469-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30469-2)
7. Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I et al.: Niraparib in Patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med Sep 28, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1910962](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910962)
8. Moore K, Colombo N, Scambia G et al.: Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med 379:2495-2505, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1810858](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810858)
9. Ray-Coquard IL et al.: Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial: Olaparib plus bevacizumab (bev) as maintenance therapy in patients (pts) with newly diagnosed, advanced ovarian cancer (OC) treated with platinum-based chemotherapy (PCh) plus bev (ID 3955). ESMO Congress 2019, Abstract LBA2, 2019. <https://cslide.ctimeetingtech.com/esmo2019/attendee/confcal/session/calendar?q=presidential>
10. Coleman RL, Fleming GF, Brady MF et al.: Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. N Engl J Med Sep 28, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1909707](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1909707)
11. Cheryn NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
12. Cheryn NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)

5.5 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	05 November 2019
Stellungnahme zu	Olaparib (Lynparza®)
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V (Bericht-Nr. 826) von Lynparza® (Olaparib) als Monotherapie in der Indikation des fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV), BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms (Erhaltungstherapie) durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). AbbVie erforscht den Wirkstoff Veliparib in dem Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen, high-grade serösen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom und primären Peritonealkarzinom. Daher betrifft die Zulassung und Dossierbewertung von Olaparib auch AbbVie. In der vorliegenden Stellungnahme wird das Anwendungsgebiet unter dem Begriff Ovarialkarzinom zusammengefasst. In seiner Nutzenbewertung stuft das IQWiG einen Zusatznutzen als nicht belegt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Beobachtetes Abwarten“ ein. Insgesamt sieht das IQWiG ausschließlich in den Endpunkten zu Nebenwirkungen negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes (Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt). Eine Gesamtabwägung erfolgt seitens des IQWiG nicht, da aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer und wenigen eingetretenen Ereignissen keine aussagekräftigen Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben vorliegen. AbbVie möchte zur vorliegenden Nutzenbewertung zu den folgenden Themen Stellung nehmen:	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. PFS ist ein patientenrelevanter Endpunkt 2. Einbezug aller patientenrelevanten Endpunkte 3. Aussagesicherheit der Ergebnisse	
PFS ist ein patientenrelevanter Endpunkt AbbVie stimmt dem pharmazeutischen Unternehmer (pU) zu, dass das progressionsfreie Überleben (PFS, progression free survival) ein eigenständiger, patientenrelevanter Endpunkt ist, und betont folgende Punkte: Die Onkologie umfasst sehr unterschiedliche Erkrankungen und Erkrankungsverläufe. Eine Bewertung von Endpunkten sollte daher immer indikationsspezifisch vorgenommen werden. Spezifisch für die Indikation des fortgeschrittenen Ovarialkarzinom sind Behandlungen, die das PFS verlängern, von hoher Relevanz (1). Die primäre Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms umfasst eine operative Tumorentfernung mit dem Ziel der möglichst vollständigen Resektion, gefolgt von einer Standard-Chemotherapie (2). Als Standard-Chemotherapie wird sowohl in der deutschen S3-Leitlinie als auch in den internationalen Leitlinien, wie beispielsweise in den ESMO Guidelines, eine Kombinationstherapie aus Carboplatin und Paclitaxel empfohlen (2, 3). Das Therapieziel ist neben der Verlängerung der Überlebenszeit der Patientinnen das Verhindern bzw. Hinauszögern eines weiteren Fortschreitens der Erkrankung, was mit einer einhergehenden Verschlechterung der tumorassoziierten	Bei dem Endpunkt PFS1 handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wird bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression erfolgt nach RECIST-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren. Dieses Vorgehen entspricht nicht den Empfehlungen in dieser Indikation. So soll gemäß der deutschen S3-Leitlinie²² bei symptomfreien Patientinnen keine routinemäßige apparative Diagnostik oder Markerbestimmung durchgeführt werden, da keine Verlängerung des Gesamtüberlebens bei einem früheren Beginn einer Folgetherapie erwartet wird. Erst bei vorliegender Symptomatik soll eine Folgetherapie eingeleitet werden. Unter Berücksichtigung der aufgeführten Aspekte wird der Endpunkt PFS1 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

²² Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren; Langversion 2.1 [online]. AWMF-Registernummer: 032/035OL.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Symptome verbunden ist. Eine direkte Verbesserung dieser Symptome steht in direkter Beziehung mit einer Therapieantwort, die objektiv durch das PFS erfasst wird. Auch die europäische Zulassungsagentur (EMA, European Medicines Agency) bewertet das PFS als eigenständigen, klinisch- und patientenrelevanten Endpunkt in Abhängigkeit von der Effektgröße und dem Risiko-Nutzen-Verhältnis (4, 5). Ein wesentlicher Vorteil der Messung des PFS ist zudem, dass dieser Endpunkt nicht durch den Therapiewechsel (sog. Crossover) oder Nachfolgetherapien beeinflusst wird. Dies ist insbesondere wichtig für onkologische Studien, da den teilnehmenden Patienten andere, erfolgversprechende Folgetherapien nach der Therapie mit der Prüfsubstanz aus ethischen Gründen nicht vorenthalten werden dürfen. Das IQWiG hingegen sieht das PFS als nicht patientenrelevant an, da zu seiner Bestimmung nur bildgebende Verfahren verwendet werden. Hierzu ist anzumerken, dass die EMA in ihrer "Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man", Appendix 1 "Methodological consideration for using progression free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials" anerkannte Kriterien zur Bestimmung einer Progression, wie die in der Phase-III-Studie von Olaparib im Vergleich mit Placebo (Studie SOLO-1) verwendeten Response Criteria In Solid Tumors (RECIST, Version 1.1), fordert (6). Eine objektive Feststellung einer Progression (mit unabhängigem und verblindetem radiologischen Review) ist besonders wichtig, um mögliche Verzerrungen durch subjektive Einschätzungen des Krankheitsverlaufs durch den Prüfarzt zu vermeiden. Auf diese Weise kann durch den Endpunkt PFS der Zusatznutzen einer Therapie mit erhöhter Sicherheit geschätzt werden. Das PFS ist daher in diesem Setting der beste und anerkannteste Endpunkt, um die Effektivität einer	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Therapie zu messen. Dadurch werden die Analysen von subjektiven Endpunkten wie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) und Symptome, die mit einem Progress beim Ovarialkarzinom einhergehen, gut ergänzt. Zusammenfassend ist festzuhalten, dass PFS einen eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt, insbesondere in der Versorgung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom und primärem Peritonealkarzinom, darstellt. Eine signifikante Verlängerung des PFS ist für die Patientinnen von unmittelbarer Relevanz.	
Einbezug aller patientenrelevanter Endpunkte AbbVie ist der Ansicht, dass alle patientenrelevanten Endpunkte zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden sollten. Daher sollten auch beispielsweise die Endpunkte Zeit bis zur Folgetherapie (erste und zweite) und rezidivfreies Überleben berücksichtigt werden. Durch einen Einbezug aller Endpunkte kann ein umfassendes Bild zum Wirkstoff Olaparib dargestellt werden.	
Aussagesicherheit der Ergebnisse Das IQWiG führt in seiner Bewertung aus, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie SOLO-1 mit Einschränkungen umgesetzt sei. Daraus leitet das IQWiG ab, dass aufgrund einer eingeschränkten Aussagesicherheit der Studie für alle Endpunkte maximal ein Anhaltspunkt ausgesprochen werden kann. Aus dem Bericht des IQWiG wird nicht klar, wie sich die Verzerrung bzw. die beschriebenen Einschränkungen in der Umsetzung der zweckmäßigen Therapie auf die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte auswirken kann.	

Literaturverzeichnis

1. Stuart GCE, Kitchener H, 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 Gynecologic Cancer. 2011;21(4):750-5.
2. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren Version 3.0- Januar 2019 AWMF-Registernummer: 032/035OL Leitlinie (Langversion) 2019. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Ovarialkarzinom/Version_3_2018/LL_Ovarialkarzinom_Langversion_3.0.pdf. [Zugriffsdatum: 22.10.2109].
3. Colombo N, Sessa C, et al. ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease†. Annals of Oncology. 2019;30(5):672-705.
4. EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man EMA/CHMP/205/95 Rev.5 2017. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf. [Zugriffsdatum: 22.10.2019].
5. EMA. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline EMA/768937/2012 2012. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/answers-chmp-scientific-advisory-group-oncology-revision-anticancer-guideline_en.pdf. [Zugriffsdatum: 22.10.2019].
6. EMA. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1 2012. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf. [Zugriffsdatum: 22.10.2019].

5.6 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	05. November 2019
Stellungnahme zu	Olabarib Lynparza®
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Gemeinsame Bundesausschuss hat am 15. Oktober 2019 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Olaparib in der Erhaltungstherapie des Ovarialkarzinoms nach platinbasierter Chemotherapie (2019-07-15-D-464) veröffentlicht. Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Dies wird begründet mit dem Fehlen eines signifikanten Vorteils im Gesamtüberleben und negativen Effekten bei der Verträglichkeit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten. Wichtige patientenrelevante Vorteile der Behandlung mit Olaparib werden dabei aus Roche Sicht nicht ausreichend berücksichtigt: • signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS) • signifikant verlängertes Rezidiv-freies Überleben (RFS) • signifikant größerer Anteil an rezidivfreien Patienten (Rezidivrate) • signifikante Verlängerung der medianen Zeit bis zur ersten Folgetherapie bzw. bis zur zweiten Folgetherapie • Darüber hinaus war trotz der Behandlung mit einer aktiven Substanz kein Unterschied in der Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-O bzw. der EQ-5D VAS gegenüber dem Vergleichsarm „beobachtendes Abwarten“ festzustellen. Auf Krebserkrankungen der Eierstöcke (Ovarialkarzinome) entfallen	Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt im Dossier Endpunkte zum Komplex „Rezidive“ und legt dabei, basierend auf einer Teilpopulation der Patientinnen, die folgenden post hoc definierten Operationalisierungen vor: • Rezidivrate: Anteil der Patientinnen mit neuer Zielläsion / Nichtzielläsion. • Rezidivfreies Überleben (RFS): kombinierter Endpunkt aus Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten einer neuen Zielläsion / Nichtzielläsion oder Tod jedweder Ursache. • Zeit bis zum Rezidiv: operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer neuen Zielläsion / Nichtzielläsion. Die Auswertungen basieren dabei auf den Erhebungen zum PFS1 zu denjenigen Patientinnen, die bei Randomisierung ein vollständiges Ansprechen auf die vorangehende platinhaltige Erstlinienchemotherapie zeigten (etwa 82 % der PFS-Population). Für diese Teilpopulation definiert der pharmazeutische Unternehmer jede festgestellte neue Zielläsion / Nichtzielläsion gemäß RECIST als Rezidiv. Hierbei geht er von einem kurativen Therapieansatz aus und interpretiert das Auftreten eines Rezidivs als Scheitern eines Heilungsversuchs. Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse ist bei der weit überwiegenden Anzahl der Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet im weiteren Krankheitsverlauf von einem Rezidiv bzw. einem Progressionsereignis auszugehen. Mehrere Studien^{23, 24} zeigen selbst nach komplettem klinischen oder pathologisch

²³Chen H, Fang F, Liu GJ, Xie HY, Zou J, Feng D. Maintenance chemotherapy for ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev 2013; (6): CD007414.

Stellungnehmer: Roche

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3,2% aller bösartigen Neubildungen und 5,3% aller Krebssterbefälle bei Frauen. Im Jahr 2014 gab es ca. 7.250 Neuerkrankungen; insgesamt lebten 2014 in Deutschland etwa 33.000 Frauen, bei denen innerhalb der vorausgegangenen 10 Jahre Eierstockkrebs diagnostiziert wurde. (1) Das relative 5-Jahres-Überleben lag 2014 bei 41%. Die Überlebensaussichten von Patientinnen mit Eierstockkrebs sind eher schlecht, nicht zuletzt bedingt durch die häufig erst in spätem Stadium gestellte Diagnose (60% im Stadium T3). (1) Im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms besteht damit ein hoher medizinischer Bedarf, Rezidive zu vermeiden und damit das Wiederauftreten bzw. Fortschreiten der Erkrankung zu vermeiden oder zumindest ein längeres Überleben zu gewährleisten. Dabei ist für die Patientin die Verlängerung der Zeit bis zu einem Progress außerordentlich relevant. Jeder Progress bzw. jedes aufgetretene Rezidiv erfordert weitere therapeutische Interventionen mit den damit verbundenen Nebenwirkungen und Einbußen in der Lebensqualität. In der Studie SOLO-1 konnte sowohl für das progressionsfreie Überleben (PFS; Risikoreduktion für das Erleiden eines Progresses oder Tod um 70%) wie auch für das Rezidiv-freie Überleben (Risikoreduktion für das Erleiden eines Rezidivs oder Tod um 65%) statistisch signifikante und klinisch außerordentlich relevante Verbesserungen aufzeigen. Der Anteil der Patientinnen ohne Rezidiv war im Olaparib-Arm mit 67,3% doppelt so hoch wie im Vergleichsarm. (2, 3)	komplettenAnsprechen eine hohe Rate an Rezidiven nach einer platinhaltigen Erstlinienchemotherapie. Auch die Ergebnisse der Studie SOLO1 weisen eine hohe Rezidivrate von etwa 70 % nach 5 Jahren Studiendauer bei Patientinnen mit einem vollständigen Ansprechen bei Randomisierung im Vergleichsarm aus. Auch aus den von klinischen Experten im vorliegenden Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Einschätzungen geht nicht hervor, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich von einem kurativen Therapieansatz ausgegangen werden kann. Ob durch den Einsatz von Olaparib in der Erhaltungstherapie eine kurative Situation entstehen könnte, ist derzeit nicht abschließend beurteilbar, da die Ergebnisse der Studie SOLO1 aufgrund der relativen kurzen Beobachtungszeit zum vorliegenden Datenschnitt eine geringe Aussagekraft besitzen. Die Ergebnisse zu den Endpunkten zum Komplex „Rezidive“ werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

²⁴ Coleman RL, Monk BJ, Sood AK, Herzog TJ. Latest research and treatment of advanced-stage epithelial ovarian cancer. Nat Rev Clin Oncol 2013; 10(4): 211-224.

Stellungnehmer: Roche

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Auch die mediane Zeit bis zur ersten bzw. zweiten Folgetherapie, die wie oben beschrieben ebenfalls als außerordentlich patientenrelevant anzusehen ist, war unter Olaparib deutlich verlängert. (2, 3) Dies stellt einen wesentlichen Vorteil für die Patientin dar. Dass diese signifikanten Vorteile für die Patientinnen bei Rezidiv-freiem und Progressions-freiem Überleben und der Rezidivrate ohne einen Unterschied in der Zeit bis zur Verschlechterung des EQ-5D VAS und des FACT-O im Olaparib-Arm vs. Vergleichsarm mit beobachtendem Abwarten erreicht werden konnten, ist als positiv zu werten. (2, 3) Durch die sehr formalistische Vorgehensweise des IQWiG bei der Nutzenbewertung bzw. bei der Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte wie PFS, RFS und Rezidivrate bleiben hier zum wiederholten Mal wichtige, patientenrelevante und in ihrem Ausmaß klinisch äußerst relevante Effekte einer neuen Behandlungsmethode außer Acht, die auf der anderen Seite aber sowohl zu einer Zulassung wie auch zu Neufassungen der entsprechenden ärztlichen Leitlinien geführt haben. Die deutsche S3-Leitlinie hat in der Version 3.0 die Empfehlungen zum Einsatz von PARP-Inhibitoren dahingehend revidiert, dass geeigneten Patientinnen ein solcher angeboten werden „sollte“ (Erhaltungstherapie; Level of Evidence 1+, Empfehlungsgrad B) oder „kann“ (Einsatz nach 2 oder mehr platinhaltigen Chemotherapielinien; Level of Evidence 2+, Empfehlungsgrad 0). (4) Im Update der Guideline der ESMO-ESGO Ovarian Cancer Consensus Conference Working Group von 2019 werden PARP-Inhibitoren für die Erhaltungstherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom mit höchstem Evidenzlevel (LoE 1) und Empfehlungsgrad (A) empfohlen. (5) Des Weiteren empfiehlt die aktuelle Version (2.2019) der NCCN Clinical	

Stellungnehmer: Roche

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Practice Guidelines in Oncology – Ovarian Cancer den Einsatz von PARP-Inhibitoren wie Olaparib in der Erhaltungstherapie mit Empfehlungsgrad 2A. (6) Grundlage solcher Empfehlungen ist die klinische Relevanz der in der pivotalen Studie beobachteten patientenrelevanten Vorteile, deren Bewertung das IQWiG aus formalen Gründen ausschließt. Aufgrund der vorliegenden Evidenz liegt aus Sicht der Roche Pharma AG ein patientenrelevanter Zusatznutzen für Olaparib in der Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem BRCA1/2-mutiertem, high-grade epitheliale Ovarialkarzinom nach einem Ansprechen auf platinbasierte Erstlinienchemotherapie vor.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

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

Literaturverzeichnis

1. Robert-Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2013/2014, 11. Ausgabe. 2017.
2. Moore et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med 2018;379:2495-505.
3. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Olaparib (Lynparza®); AstraZeneca GmbH; Modul 1
„Zusammenfassung der Aussagen im Dossier“; Stand: 08.07.2019. URL:
https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3151/2019-07-08_Modul1_Olaparib.pdf.
4. Leitlinienprogramm Onkologie. Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren: Registernummer 032 - 035OL 2019.
5. Colombo N. et al. ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. Annals of Oncology 0: 1–34, 2019
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer.
Version 2.2019.

5.7 Stellungnahme der Tesaro Bio Germany GmbH

Datum	<<05.11.2019>>
Stellungnahme zu	<< Olaparib (neues Anwendungsgebiet: high-grade epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, BRCA-Mutation, Erhaltungstherapie) >>
Stellungnahme von	<< TESARO Bio Germany GmbH, Leopoldstr. 37A, 80802 München>>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Tesaro

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 47 Im Rahmen des IQWiG-Berichts – Nr. 826 zum Wirkstoff Olaparib (Ovarialkarzinom; Erstlinie Erhaltung) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V wird auf der Seite 47 zum Thema Morbidität – Progressionsfreies Überleben - festgestellt, dass dieses nicht berücksichtigt wird: „Das PFS1 war in der Studie SOLO1 definiert als Zeit von Randomisierung bis zur objektiven Krankheitsprogression nach RECIST oder Tod jedweder Ursache. Die Operationalisierung des PFS1 stützt sich dabei ausschließlich auf bildgebende Verfahren und nicht auf eine von den Patientinnen wahrgenommene Symptomatik. In der vorliegenden Operationalisierung ist das PFS1 somit nicht patientenrelevant. Der Endpunkt wird nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.“	
Dazu nimmt TESARO Bio Germany GmbH folgendermaßen Stellung: Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt, wie das Gesamtüberleben (OS), einen umfassenden und integrativen Endpunkt dar, der die Wirksamkeit und die Sicherheit eines Arzneimittels beinhaltet (Enzmann 2013). Der Endpunkt progressionsfreies Überleben setzt sich zusammen aus den Komponenten Progression und Tod; somit gehen auch etwaige das Leben verkürzende unerwünschte Effekte des Arzneimittels in die Beobachtung ein. Auch von den Zulassungsbehörden wird das progressionsfreie Überleben bei Einhaltung entsprechender Vorgaben als primärer Endpunkt für pivotale Studien in der Onkologie anerkannt.	Bei dem Endpunkt PFS1 handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wird bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression erfolgt nach RECIST-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren. Dieses Vorgehen entspricht nicht den

Stellungnehmer: Tesaro

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Empfehlungen in dieser Indikation. So soll gemäß der deutschen S3-Leitlinie²⁵ bei symptomfreien Patientinnen keine routinemäßige apparative Diagnostik oder Markerbestimmung durchgeführt werden, da keine Verlängerung des Gesamtüberlebens bei einem früheren Beginn einer Folgetherapie erwartet wird. Erst bei vorliegender Symptomatik soll eine Folgetherapie eingeleitet werden. Unter Berücksichtigung der aufgeführten Aspekte wird der Endpunkt PFS1 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

²⁵ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren; Langversion 2.1 [online]. AWMF-Registernummer: 032/035OL.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Tesaro

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

Literaturverzeichnis

Enzmann_2013

5.8 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	05.11.2019
Stellungnahme zu	Olaparib / Lynparza®
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Dr. Kurucz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Als pharmazeutischer Hersteller von onkologischen Präparaten und einem Arzneimittel in Entwicklung für Patientinnen mit Ovarialkarzinom und anderen malignen gynäkologischen Erkrankungen möchte die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a SGB V von Olaparib (Lynparza®) im Anwendungsgebiet „High-grade epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, BRCA-Mutation, Erhaltungstherapie“ Stellung nehmen.	
Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ Der Dossierbewertung des IQWiG im Rahmen der Nutzenbewertung zu Olaparib (Lynparza®) im Anwendungsgebiet „High-grade epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, BRCA-Mutation, Erhaltungstherapie“ ist auf S. 47 f. die Einschätzung und Bewertung des Morbiditätsendpunktes Progressionsfreies Überleben (PFS) zu entnehmen. Sanofi-Aventis möchte zu diesem Punkt kritisch anmerken, dass aus klinischer Sicht der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ für den Patienten sehr wohl Relevanz aufweist und auch bei der Bewertung des Therapieerfolgs berücksichtigt wird. Der medizinischen Einschätzung steht die durch das IQWiG	Bei dem Endpunkt PFS1 handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wird bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression erfolgt nach RECIST-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren. Dieses Vorgehen entspricht nicht den Empfehlungen in dieser Indikation. So soll gemäß der deutschen S3-Leitlinie²⁶ bei symptomfreien Patientinnen keine routinemäßige apparative Diagnostik oder Markerbestimmung durchgeführt werden, da keine Verlängerung des Gesamtüberlebens bei einem früheren Beginn einer Folgetherapie erwartet wird. Erst bei vorliegender Symptomatik soll eine Folgetherapie eingeleitet werden. Unter Berücksichtigung der aufgeführten Aspekte wird der Endpunkt

²⁶ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren; Langversion 2.1 [online]. AWMF-Registernummer: 032/035OL.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Dr. Kurucz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
vertretene methodische Auffassung entgegen und der G-BA ist bisher diesem Denkansatz gefolgt. Allerdings gibt es im Hinblick auf das Thema „Patientenrelevanz“ innerhalb des G-BA keine einheitliche Einschätzung, wie das Progressionsfreie Überleben zu bewerten sei. Im internationalen Vergleich erscheint die strikte Ablehnung des Morbiditätsendpunktes „Progressionsfreies Überleben“ als Einzelfall. Die Sanofi-Aventis teilt den Standpunkt des IQWiG nicht, insbesondere vor dem Hintergrund der Nicht-Akzeptanz sämtlicher Endpunkte/Analysen zur Lebensqualität und Symptomatik.	PFS1 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi

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

Literaturverzeichnis

Mündliche Anhörung



D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Olaparib (D-464)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 26. November 2019

von 10.00 Uhr bis 10.58 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Frau Bocuk
Frau Holtmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Dr. Büchner
Herr Ikenberg
Frau Merens
Herr Dr. Mühlhoff

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Frau Donnermeyer
Frau Dr. Pöllinger

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Julian
Frau Wecht

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Eckhoff
Herr Dr. Kurucz

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Tesaro Bio Germany GmbH:**

Herr Borchardt-Wagner
Herr Dr. Konieczny

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

Frau Prof. Dr. Lüftner
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer der **Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO):**

Herr Prof. Dr. Grabowski

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA zum mündlichen Anhörungsverfahren im Stellungnahmeverfahren Olaparib, das wir heute zweimal haben. Die erste Anhörung betrifft das Anwendungsgebiet Ovarialkarzinom, Erhaltungstherapie nach Erstlinienchemotherapie. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. Oktober 2019, die Sie kennen und zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer AstraZeneca, die DGHO, die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe sowie die Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie Stellungnahmen abgegeben haben. In Bezug auf die letztgenannte Gesellschaft würde mich interessieren, ob es in Nord-Ostdeutschland Unterschiede hinsichtlich gynäkologischer und geburtshilflicher Prozesse gibt; aber gut, das ist egal, darüber können wir nachher diskutieren. Zum anderen haben MSD Sharp & Dohme GmbH, Roche Pharma AG, Tesaro Bio Germany GmbH, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller Stellungnahmen abgegeben.

Ich muss zunächst, da wir Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen. Einige sind den Traktoren zum Opfer gefallen, aber vielleicht kommen sie noch. An dieser Stelle auch der geschäftsleitende Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Bitte benutzen Sie deshalb nachher jeweils ein Mikrofon sowie nennen Sie Namen und entsendende Fachgesellschaft oder Unternehmen.

Für AstraZeneca müssten Frau Dr. Büchner, Herr Ikenberg, Frau Merens und Herr Dr. Mühlenhoff anwesend sein – jawohl. Des Weiteren ist Herr Professor Wörmann von der DGHO da; Frau Professor Lüftner fehlt noch. Herr Professor Grabowski für die Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie ist gekommen. Weiter müssten für AbbVie Frau Bocuk und Frau Holtmann da sein – ja –, dann Frau Donnermeyer und Frau Dr. Pöllinger für MSD, Frau Dr. Julian und Frau Wecht für Roche, ferner Frau Dr. Eckhoff und Frau Dr. Kurucz für Sanofi, Herr Borchardt-Wagner für Tesaro – ja – sowie Herr Dr. Konieczny für Tesaro. – Er ist nicht da?

Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline): Er konnte nicht, und deshalb bin ich stattdessen gekommen, Robert Welte. Ich bin eigentlich bei Glaxo. Wir haben die Tesaro gekauft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

(Heiterkeit)

Die notarielle Urkunde mit allem, was dazugehört, reichen Sie dann noch nach. Lichtbildausweis brauche ich nicht, weil Sie mir namentlich und persönlich bekannt sind; ist okay. Also, Herr Welte, für wen auch immer; er wird gebraucht, egal, wo er ist. Außerdem ist für den vfa Herr Dr. Rasch da, der auch gebraucht wird, egal, wo er ist. Sie seien alle herzlich begrüßt.

Jetzt gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, in die Problematik einzuführen und die wesentlichen Punkte, bezogen auf die Dossierbewertung, dann eben aus seiner Sicht darzulegen. – Mich würde, an Sie adressiert, die Frage interessieren, wann die finale Auswertung zum Gesamtüberleben erwartet wird: Gibt es dafür einen Zeitrahmen? – Wer macht das bei Ihnen? – Frau Dr. Büchner, bitte.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Vielen Dank, Herr Professor Hecken, für die einleitenden Worte. – Sehr geehrte Damen und Herren! Wir freuen uns natürlich immer über die Möglichkeit, hier Stellung nehmen zu dürfen. In dem jetzigen Anhörungsverfahren geht es um das Anwendungsgebiet Ovarialkarzinom. Vorab: Ich bin hier heute mit den Kollegen Herrn Dr. Mühlhoff und Frau Merens als auch mit Herrn Ikenberg, die alle maßgeblich an der Dossiererstellung beteiligt waren als auch bei uns im Haus Experten für das Thema Ovarialkarzinom sind.

In meinen einleitenden Worten möchte ich im Wesentlichen folgende Punkte adressieren: Erstens möchte ich kurz auf die klinischen Vorteile von Olaparib eingehen und den damit einhergehenden Paradigmenwechsel in der Erstlinienerhaltungstherapie ansprechen. Dann möchte ich zweitens – und das ist für uns der ganz maßgebliche Punkt in diesem Bewertungsverfahren – die Möglichkeit der Kuration beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom ansprechen und drittens die daraus resultierende Patientenrelevanz der Rezidive erläutern.

Vorab jedoch einmal kurz zur Bewertungshistorie von Olaparib und zum Stellenwert dieses Wirkstoffes in der Versorgung: Olaparib wird seit 2015 in Deutschland zur Behandlung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms eingesetzt, und dies mit großer Akzeptanz und mittlerweile auch großer Erfahrung. Zuletzt hat der G-BA Ende 2018 einen Zusatznutzen für alle Patientinnen mit einem platin sensitiven Rezidiv des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms festgestellt. Nachfolgend hat der G-BA Olaparib als Teil der zVT in einem Bewertungsverfahren zu einem weiteren PARP-Inhibitor festgelegt, was den Stellenwert von Olaparib in der Versorgung noch einmal unterstreicht.

Mit der jetzt hier zur Diskussion stehenden neuen Zulassung für Olaparib für das fortgeschrittene BRCA-mutierte Ovarialkarzinom in der Erstlinienerhaltungstherapie steht den Ärzten und Patientinnen jetzt eine wertvolle und wichtige neue Therapieoption in diesem Indikationsgebiet zur Verfügung. Im Rahmen der Zulassungsstudie – das ist SOLO1 – konnte erstmals seit 20 Jahren in der Primärtherapie des Ovarialkarzinoms eine derart bedeutsame Verbesserung des progressionsfreien Überlebens gezeigt werden.

Wir sehen hier ein Hazard Ratio von 0,3. Unter beobachtendem Abwarten tritt im Median nach 14 Monaten ein Progress ein, und unter der Olaparib-Erhaltungstherapie wurde das mediane PFS nach 41 Monaten Beobachtung noch immer nicht erreicht. Das bedeutet, dass wir einen Vorteil von mindestens 27 Monaten sehen, das heißt von deutlich über zwei Jahren. Das sind zwei Jahre mehr, in denen die Erkrankung bei diesen Patientinnen nicht voranschreitet. Die meisten Patientinnen leben in dieser Zeit in einer Komplettremission oder zumindest in einer stabilen Erkrankungssituation. Das ist in der Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms tatsächlich eine Art Paradigmenwechsel.

Patientinnen unter Olaparib erfahren durch diesen längeren Zeitraum bis zum Fortschreiten der Erkrankung ebenso einen deutlich längeren Zeitraum bis zur nachfolgenden Therapie, was bei dieser Indikation von besonderer Relevanz ist, weil die nachfolgenden Therapien in der Regel Chemotherapien sind, die, wie wir alle wissen, mit belastenden Nebenwirkungen einhergehen. Patientinnen mit Olaparib-Erhaltungstherapie benötigen erst nach 52 Monaten eine nachfolgende Chemotherapie, wohingegen im Vergleichs-Arm bereits nach 15 Monaten eine Folgetherapie eingeleitet werden musste. Die zweite Chemo im Placebo-Arm folgt übrigens im Median weitere 26 Monate später. Dabei muss man vielleicht noch erwähnen, dass bei Olaparib gemäß Fachinformation, so denn keine Krankheitssymptome, keine Krankheitsanzeichen auftauchen, die Therapie nach zwei Jahren beendet werden soll, was

bedeutet, dass die Patientinnen tatsächlich in vielen Fällen eine faktisch therapiefreie Zeit haben.

Wenn wir uns dann einmal das Sicherheitsprofil von Olaparib anschauen, dann ist das häufigere Auftreten von Nebenwirkungen unter einer Erhaltungstherapie im Vergleich zu beobachtendem Abwarten sicherlich zu erwarten; die Sicherheitsergebnisse sollten auf jeden Fall auch in diesem Kontext bewertet werden. Anämien gehören zu den häufigsten Nebenwirkungen von platinhaltigen Chemotherapien und anderen Zytostatika, und auch unter Olaparib sehen wir das. Die unter Olaparib auftretenden Anämien sind in der Regel jedoch medizinisch beherrschbar und werden mit Therapieunterbrechung und Dosisreduktionen sowie gegebenenfalls Bluttransfusion behandelt. In der Fachinformation ist dazu Spezifisches zu Dosisanpassungen und Maßnahmen geregelt.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass unter Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten mehr Nebenwirkungen auftreten, diese aber gleichwohl grundsätzlich behandelbar, meist von kurzer Dauer und außerdem reversibel sind. Des Weiteren wurde die Lebensqualität anhand etablierter und validierter Fragebögen erhoben. Das Ergebnis zeigt eine vergleichbare und vor allem über die Zeit konstante Lebensqualität. – Dies zum Profil von Olaparib.

Jetzt möchte ich auf den aus unserer Sicht maßgeblichen Punkt dieses Verfahrens kommen, nämlich: Besteht beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom grundsätzlich die Möglichkeit der Kuration, und wenn ja, für welche Patientinnen? Um dies gut beantworten zu können, ist es sicherlich wichtig, dass wir den Ablauf der Primärtherapie verstehen. Ein fortgeschrittenes Ovarialkarzinom ist eine sehr schwerwiegende Diagnose. In diesem Stadium hat sich der Tumor bereits in den Bauchraum sowie in das Becken ausgebreitet und betrifft je nach Stadium Lymphknoten, Milz und/oder weitere Organe. Trotz dieser bereits ausgedehnten Tumorerkrankung ist meist eine Operation mit der Zielsetzung einer makroskopischen Komplettresektion die Therapie der Wahl. Nach heutigem Kenntnisstand kann eine Heilung bzw. ein Langzeitüberleben bei circa 24 bis 35 Prozent der Patientinnen erreicht werden, wobei hierbei der Ausgang der OP der wichtigste Prognosefaktor ist.

Neben einer R0-Resektion bedeutet aber auch ein FIGO-III-Stadium eine besonders hohe Wahrscheinlichkeit auf Kuration. So zeigen AGO-Daten, dass bei FIGO-III-/R0-Patientinnen nach sieben Jahren noch 50 Prozent von ihnen leben und 32 Prozent nach sieben Jahren noch rezidivfrei sind. Dies rechtfertigt auch die, wie eben geschildert, sehr aufwendige mehrstündige und für die Patientinnen oft sehr belastende OP, wobei der gesamte Bauchraum eröffnet, Eierstöcke, Eileiter und Gebärmutter entfernt und je nach Ausdehnung weitere Organe zumindest teilweise entnommen werden. Dadurch sollen sämtliche makroskopisch sichtbaren Tumormanifestationen entfernt werden. Im Anschluss an diese Operation wird regelhaft eine platinhaltige Chemotherapie eingeleitet, da trotz der Operation Tumorzellen im Körper verblieben sein können. Diese Chemo geht, wie bereits erwähnt, mit schwerwiegenden Nebenwirkungen einher und bedeutet für die Patientinnen eine zusätzliche Anstrengung.

Die Belastung dieser Primärtherapie, also sowohl die OP als auch die Chemo, werden ganz bewusst in Kauf genommen, um das Behandlungsziel, nämlich eine Tumorfreiheit der Patientinnen, zu erreichen. Für jene Patientinnen, für die eine Tumorfreiheit erreicht wurde, ist damit die bestmögliche Ausgangslage für die Kuration gegeben.

Warum sind nun Rezidive in der vorliegenden kurativen Therapiesituation patientenrelevant? Grundsätzlich gilt: Für alle tumorfreien Patientinnen sind Rezidive natürlich unmittelbar patientenrelevant; denn das Auftreten eines Rezidivs bedeutet für die Patientin, ganz einfach gesagt, dass der Versuch auf Heilung nun gescheitert ist. Für das dann rezidierte Ovarialkarzinom besteht anschließend lediglich eine palliative Therapiesituation. Die Krankheit ist dann quasi nicht mehr heilbar. Mit dem Rezidiv wechselt die Patientin also von einer potenziell kurativen Situation in ein palliatives Setting.

Für jene Patientinnen, die nach Abschluss der Primärtherapie tumorfrei waren, wurde durch eine Olaparib-Erhaltungstherapie der Anzahl der Rezidive im Beobachtungszeitraum um mehr als die Hälfte reduziert. Die im Nutzendossier dargelegten Ergebnisse zeigen, dass nach mehr als drei Jahren Beobachtung 67 Prozent der Patientinnen unter Olaparib noch rezidivfrei waren – 67 Prozent! –, während es im Kontrollarm nur 33 Prozent waren. Ein Scheitern des Heilversuchs konnte damit für die ganz überwiegende Mehrheit der Patientinnen vermieden werden. Tatsächlich ist es für uns schwer nachvollziehbar, warum ein Rezidiv für eine Patientin in dieser spezifischen Therapiesituation nicht relevant sein soll. Die Frauen haben eine schwere OP hinter sich, eine sehr belastende Chemo; sie sind dann vollkommen tumorfrei. Diese Frauen hoffen, ganz vereinfacht formuliert, gesund durchs Leben zu gehen. Für diese Frauen soll ein Rezidiv nicht patientenrelevant sein? – Es ist tatsächlich schwer, das auch intuitiv nachzuvollziehen.

Basierend auf der Nutzenbewertung ergeben sich aus unserer Sicht zwei wesentliche Punkte, die in diesem Kontext von Relevanz sind und die bei der Bewertung der Therapieintention zu berücksichtigen sind. Das sind erstens die Rezidivrate und zweitens die Identifikation der Patientinnen mit kurativem Therapieansatz. Zu der Rezidivrate: Wir sind uns vermutlich einig, vielleicht auch nicht, dass kein Schwellenwert existiert, der eine Therapie als definitiv kurativ oder eben nicht kurativ definiert. In der hier vorliegenden Therapiesituation entwickeln rund 40 Prozent der Patientinnen ein Rezidiv; das ist richtig. Aber vor allem bleiben 30 Prozent der Patientinnen nach der Primärtherapie rezidivfrei. Für diese Patientinnen besteht weiterhin die Chance auf Heilung. Das ist aus unserer Sicht hochrelevant und lässt keinen Zweifel an einem kurativen Ansatz.

Vielleicht einmal nur als Einschub zur Einordnung: In vergangenen Nutzenbewertungsverfahren, in denen bereits ein kurativer Therapieansatz akzeptiert wurde, lagen Rezidivraten mit 65 Prozent unter Standardtherapie in der jeweiligen Indikation in etwa vergleichbarer Größenordnung.

Kommen wir zum zweiten Punkt, zur Identifikation der Patientinnen. Das IQWiG hinterfragt in seiner Bewertung, ob durch die dargelegten Analysen zuverlässig die richtigen Patientinnen identifiziert werden, bei denen ein kurativer Therapieansatz vorliegt. Diese Frage ist aus unserer Sicht schwer nachvollziehbar, weil ja für alle Patientinnen, die nach Abschluss der Primärtherapie tumorfrei sind, ein weiterhin kurativer Therapieansatz vorliegt. Das betrifft in der SOLO1 etwa 82 Prozent der Studienteilnehmerinnen.

Gleichwohl haben wir mit der Stellungnahme eine zusätzliche Analyse für eine näher definierte Population eingereicht. Für diese Population besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass der kurative Ansatz am Ende tatsächlich zur Heilung führt. Für diese Patientinnen, diese Population, die wir hier nachgereicht haben, ist die makroskopische, bildgebende, klinische und Biomarker-basierte Tumorfreiheit gegeben. Die Kriterien dafür waren FIGO-III-Status, makroskopische Komplettresektion nach primärer

Debulking-OP sowie die Tatsache, dass sich die Patientinnen nach Abschluss der Chemotherapie in Remission befinden. Für diese Patientinnen besteht also eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass der kurative Ansatz tatsächlich zur Heilung führt.

Für die Rezidivendpunkte zeigt Olaparib hier bemerkenswerte Vorteile: 72 Prozent der Patientinnen blieben im Beobachtungszeitraum rezidivfrei, im Vergleich zu nur 39 Prozent im Kontrollarm. Dies geht mit einem Hazard Ratio für das rezidivfreie Überleben von 0,33 einher.

Ich möchte noch einmal betonen: Tatsächlich besteht für jede einzelne Patientin, für die ein Rezidiv vermieden werden kann, weiterhin die Chance auf Heilung, was aus unserer Sicht den hier gegebenen kurativen Ansatz unterstreicht. Für die hier diskutierte Indikation liegt also sowohl initial als auch zum Zeitpunkt der Olaparib-Initiierung ein kurativer Ansatz vor.

Abschließend möchte ich zusammenfassen: Wenn wir alle Wirksamkeitsvorteile betrachten und auch unter Berücksichtigung des Sicherheitsprofils zeigt Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten einen PFS-Vorteil von über zwei Jahren, ein Hinauszögern der Folgetherapie im Vergleich zum Vergleichsarm von über drei Jahren plus in der Gruppe der tumorfreien Patientinnen eine Senkung des Risikos für Rezidiv oder Tod von fast 70 Prozent, woraus sich aus unserer Sicht ein beträchtlicher Zusatznutzen ableiten lässt. Eine Nichtberücksichtigung der Ergebnisse zu den Rezidiven wäre aus unserer Sicht im Übrigen auch mit Blick auf zurückliegende Nutzenbewertungsverfahren nicht konsistent. – Damit, Herr Professor Hecken, möchte ich das Wort gerne an Sie zurückgeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Büchner, für diese Einführung. – Ich stelle zunächst einmal für das Protokoll fest, dass Frau Professor Lüftner um 10:16 Uhr gekommen ist und sich also aus den Fängen der bundesrepublikanischen Landwirtschaft befreit hat.

Die erste Frage auch an die drei Praktiker, weil das wirklich der entscheidende Punkt ist, den Frau Büchner angesprochen hat: Wie sehen Sie, Frau Lüftner, Herr Wörmann und Herr Grabowski, den beobachteten Vorteil beim Endpunkt PFS vor dem Hintergrund des hohen Rezidiv- bzw. auch Progressionsrisikos und des Anteils der Patientinnen, die mehrere konsekutive Chemotherapien im Verlauf der Erkrankung erhalten haben? Wie ordnen Sie diesen Vorteil, den Frau Büchner eben als zentrale Argumentation in den Mittelpunkt gestellt hat, ein? Sehen Sie das so, wie es in der IQWiG-Bewertung ist, oder haben Sie da eine andere Wertung? Das haben Sie ja in Ihren Stellungnahmen auch zum Ausdruck gebracht. – Herr Wörmann, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben insgesamt drei Punkte für uns identifiziert. Außerdem wäre vielleicht später noch ganz kurz hinsichtlich der zVT die Frage von Bevacizumab anzusprechen. Das ist insofern relevant, als es auch eine spätere Zulassungsstudie gibt, bei der Bevacizumab als Kontrollarm fungierte. Hier ist es nicht festgelegt worden; das kann man auch so diskutieren. Ich wollte nur erwähnt haben, dass dies so ist. Hier ist die Gruppe der BRCA1/2-selektierten Patientinnen durchaus ein kritischer Punkt; das ist eine Subgruppe. Sonst sehen wir aber auch, dass das progressionsfreie Überleben ein ganz kritischer Punkt ist.

Ich pointiere jetzt einmal: Der Unterschied von weit unter 0,5 als Hazard Ratio ist sehr bemerkenswert. Wir haben dies nicht sehr häufig, sondern einen ausgeprägten progressionsfreien Überlebensvorteil. Insofern halten wir das insgesamt für einen relevanten

Punkt. Wir hatten ja vorher schon diskutiert: PFS allein ist für uns schwierig, weil wir damit auch das Problem haben, dass wir über Laborwerte reden, also zum Beispiel bei den Chronisch Lymphatischen Leukämien. Deswegen hatten wir früher mal diskutiert, PFS-plus; es muss ja irgendetwas dazukommen. Das kann entweder direkt die Verbesserung der Lebensqualität sein – das kann man hier nicht zeigen; es gibt keinen signifikanten Unterschied – oder der nächste Vorteil wäre eine Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Therapie, wenn sie belastend ist. Das wäre hier eine platinhaltige Therapie; das wäre ein relevanter Punkt. Leider ist das in der Lebensqualität nicht erfasst, weil die Erfassung nicht über das Rezidiv hinausging. Das haben wir schon öfter diskutiert; es ist hier aber leider nicht aufgenommen worden.

Wir haben ja auch nach der Diskussion mit dem IQWiG im letzten Sommer, bei der wir allerdings im positiven Sinne ein bisschen gedrängt wurden, dass wir selbst einmal festlegen, was denn für uns ein klinischer Nutzen ist, das haben wir für uns in der Fachgesellschaft und mit anderen diskutiert, ob wir eine eigene Methodik aufbauen, und haben uns dann entschieden, dass wir die europäische Methodik von der ESMO, der European Society of Medical Oncology, nehmen. Sie hat den Vorteil, auch gegenüber hier verwendeten Methoden, dass sie validiert ist. Sie rechnen hierfür einen Score von 4 aus, das höchste wäre 5. Warum kommen Sie trotz des nicht gegebenen Overall-Survival-Vorteils zu einem Punktwert von 4? Dies geschieht, weil ein hoher PFS-Wert – das ist ein Hazard Ratio unter 0,5 – für sie einen eigenen Wert darstellt. Deswegen kommen sie, obwohl es nicht Overall-Survival-Vorteil hat, auf einen hohen Wert.

Jetzt kommt der negative Punkt: Ich bin ganz kritisch über die hiesige Diskussion über die mögliche Kuration und das sogenannte Heilversprechen. Sie werden in den nächsten Monaten und Jahren öfter hören, dass auch im Zusammenhang mit der neuen Gentherapie zum Beispiel für hämatologische Erkrankungen ein Heilversprechen gegeben wird. Es wird für Thalassämien gegeben, für Sichelzellerkrankheiten. Wir wissen das nicht. Wir wissen nicht, ob ein Hämophiliepatient, der in die Gentherapie kommt, in zehn Jahren immer noch sozusagen sauber ist und das nicht hat. Das heißt, ja, ein Heilversprechen gibt auch der Chirurg ab, der eine Whipple-Operation am Pankreaskarzinom vornimmt. Auch er gibt ein Heilversprechen ab, dass das nicht wiederkommt; dennoch wissen wir, dass 70 Prozent rezidivieren. Das Heilversprechen ist insgesamt natürlich ein Teil dessen, was wir in der Onkologie machen. Aber solange wir die Daten nicht haben, wäre ich, sind wir ganz vorsichtig, uns hier so weit aus dem Fenster zu hängen. Ganz praktisch sehen wir hier für uns einen enormen Vorteil im PFS, aber es gibt bisher keinen Unterschied im Overall Survival. Wenn man sich die Daten zum PFS ganz kritisch anguckt, dann wird das Plateau von etwa 20 Patientinnen getragen. Ja, es wäre fantastisch, wenn es eine Heilung wäre. Aber ich würde mich zum jetzigen Zeitpunkt nicht so weit aus dem Fenster hängen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Ergänzung Frau Lüftner oder Herr Grabowski? – Herr Grabowski.

Herr Prof. Dr. Grabowski (NOGGO): Ich möchte vielleicht noch aus operativer Sicht zwei Worte dazu sagen: Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom wird ihnen natürlich eine sehr ausgeprägte Operation zugemutet, mit der Hoffnung, dass wir durch die komplette Tumorresektion tatsächlich das Überleben verbessern; die Daten haben wir.

Zu dem, was Herr Professor Wörmann bereits gesagt hat: Wir sehen mit einem Hazard Ratio von 0,3 einen enormen Vorteil im PFS beim Einsatz eines PARP-Inhibitors in dieser Situation. Das, was wir bisher an mit diesem Wert vergleichbaren Daten haben, ist tatsächlich die komplette Tumorresektionsrate, auch mit einem Hazard Ratio von 0,3. Da sehen wir insgesamt einen Überlebensvorteil. Natürlich bleiben die Daten für Olaparib oder PARP-Inhibitor abzuwarten. Nichtsdestotrotz: Der Effekt ist genauso stark wie die operative Therapie. – Das wollte ich nochmals vermerken. Vielleicht übersetzt sich das irgendwann auch in Überleben.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht sollten wir die erste Frage noch beantworten. Die DGGG hat die NOGGO bisher nicht aufgekauft; deswegen ist die NOGGO selbstständig hier.

(Heiterkeit)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, Sie können so böse sein. – Okay. – Wer möchte fragen? – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Einige Fragen, die ich eigentlich stellen wollte, sind tatsächlich schon beantwortet worden. Ich wollte noch einmal auf die Kuration eingehen und dazu eine Frage stellen, nämlich zu dem Unterschied, den Sie, Frau Büchner, eben dargestellt haben: Sind die Patientinnen nach der OP tatsächlich tumorfrei im Sinne von krankheitsfrei, im Sinne von R0-reseziert? Ich glaube, wenn man sich die Definition anguckt, wie das auch die Zielsetzung laut Leitlinie ist, eine makroskopische Resektion, ist das dann mit der R0-Resektion, sprich der Heilung gleichzusetzen? Das deuteten Sie, Herr Wörmann, gerade schon ein wenig an. Das wäre die erste Frage an die Kliniker.

Die zweite Frage, die sich mir stellt, bezieht sich auf die post hoc festgelegten Populationen, die der Hersteller vorgelegt hat, erstens die Patientinnen mit der Komplettresektion mit dem kompletten Ansprechen nach der Platintherapie und zweitens die jetzt hier mit der Stellungnahme eingereichten, die, wie Sie geschrieben haben, auf einer zielgerichteten Recherche beruhen, wobei die Recherche nicht wirklich nachvollziehbar ist; aber gut. Mir ist Folgendes aufgefallen: Wenn man sich in beiden Fällen den Placebo-Arm anguckt, so ist der Unterschied in der Rezidivrate eigentlich gar kein großer. Die Frage ist also tatsächlich: Lassen sich Patientinnen abgrenzen, bei denen man eher von einem kurativen Ansatz sprechen kann? Das ist mir noch unklar, weil sich dies dann tatsächlich auch in der Rezidivrate im Placeboarm irgendwie deutlich zeigen müsste.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Ikenberg oder Frau Büchner oder Herr Mühlenhoff? – Herr Mühlenhoff.

Herr Dr. Mühlenhoff (AstraZeneca): Die erste Frage bezog sich auf die Recherche. Wir haben geguckt: Welche Kriterien sind dafür relevant, dass ein Patient ein Langzeitüberleben bzw. eine Langzeitrezidivfreiheit hat. Dabei kam eben heraus, dass dies insbesondere Patienten sind, die ein FIGO-Stadium III haben, die eine R0-Resektion haben, idealerweise durch eine primäre Debulking-Operation, wie sie auch in den Leitlinien empfohlen wird, und die im Anschluss an Operation und Chemotherapie eine Complete Response haben. Die Complete Response, über die wir hier sprechen, ist einerseits dadurch definiert, dass es eine makroskopische Komplettresektion gab. Wir haben zusätzlich aber auch noch das Kriterium,

dass der Biomarker, das CA 125, im Normbereich war. Das heißt, wir haben hier zwei Gründe, warum die Complete Response gegeben ist.

Wir gehen davon aus, dass diejenigen Patienten, die wir in der Dossierpopulation beschrieben haben, die also eine komplette Response hatten, makroskopisch und Biomarker-orientiert, eine kurative Situation erleben und eben eine große Chance auf Kuration haben. Wie gesagt, in der Stellungnahme haben wir diese Population noch einmal erweitert oder noch einmal enger gefasst und wollten die diejenigen Patienten heraussuchen, die die höchste Wahrscheinlichkeit haben, dass sich der kurative Ansatz manifestiert. Wir sehen hier, dass in dieser Population 39 Prozent im Placeboarm nach drei Jahren rezidivfrei waren, während es in der Dossierpopulation 33 Prozent waren. Das heißt, da sind noch einmal ein paar Patienten dazugekommen. Aber wir gehen eigentlich davon aus, dass sowohl die Patienten in der Dossierpopulation als auch diejenigen in der Stellungnahmepopulation kurativ behandelt werden und eben nur die Patienten ausgeschlossen wurden, bei denen der Versuch der Heilung durch die Primärtherapie aus Operation und Chemotherapie gescheitert war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Dazu habe ich noch eine Nachfrage. Sie haben jetzt wieder von der R0-Resektion gesprochen. In Ihrer Stellungnahme sagen Sie, unter R2-Resektion, was ja erst einmal etwas anderes ist, weil da die R1-Resektion auch noch mit enthalten ist. Haben Sie denn Informationen dazu, wie viele Patientinnen in der Studie tatsächlich R0 oder R1 reseziert sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mühlenhoff.

Herr Dr. Mühlenhoff (AstraZeneca): Ganz klar ist es hier bei den Patientinnen, die wir eingeschlossen haben, eine R0-Resektion. 82 Prozent der Patientinnen erfüllten das Kriterium, dass sie eine Complete Response haben, während es 38 Prozent der Patientinnen waren, die in der Stellungnahmepopulation definiert waren. Die genaue Rate an R0-Resektion beträgt in etwa 75 Prozent. In der SOLO1-Studie waren also drei Viertel der Patientinnen R0 reseziert. Das kann man in den Baseline Criteria ansehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi: Irritierend, nicht?

Herr Dr. Vervölgyi: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Dazu eine Rückfrage an die Kliniker: Geht man bei einer makroskopischen Tumorfreiheit von R0 aus?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Grabowski.

Herr Prof. Dr. Grabowski (NOGGO): Richtig. Im Prinzip misst man beim Ovarialkarzinom R0 versus R1, weil der größte Vorteil ja bei denjenigen Patientinnen ist, die komplette Tumorsektion bekommen haben. Dann gibt es eine weitere Gruppe, bei denen die Tumorrreste eine Größe zwischen 1 bis 10 Millimeter haben, und zudem eine Gruppe mit über 10 Millimetern. Aber tatsächlich, R0 ist ohne Tumorrreste.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Aber das ist doch nicht die Frage. Die Frage ist doch: Sind die Patientinnen tatsächlich nicht nur makroskopisch, sondern auch histologisch tumorfrei, sind die Patientinnen also nach der Debulking-Operation tatsächlich krankheitsfrei? Das ist doch die Frage, oder nicht? Dazu gibt es meines Wissens gar keine Informationen, auch nicht im Studienbericht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Grabowski.

Herr Prof. Dr. Grabowski (NOGGO): Wir sprechen von einer makroskopischen Tumorfreiheit. Von daher sei angemerkt: In Bezug darauf, wie der mikroskopische Befund ist, gibt es bisher keine Methoden, wie man das untersuchen kann. Natürlich können sich da einzelne Tumorzellen befinden; deswegen wird für die Anschlusstherapie in dieser Situation eine adjuvante Chemotherapie als notwendig gesehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen? – Bitte schön, Frau Ossevorth.

Frau Ossevorth: Ich habe trotz dieser ganzen Diskussion noch einmal eine Frage an die Fachgesellschaften: Wie viele Patientinnen sind es denn, die nach der Primärtherapie im Prinzip als geheilt betrachtet werden oder eine fünfjährige Lebenserwartung haben? Über wie viele Patientinnen sprechen wir insgesamt, die dann tatsächlich als geheilt eingestuft werden können, die nach der OP und nach der Primärtherapie im Prinzip weiterhin beobachtet werden?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Reden Sie jetzt über alle Stadien?

Frau Ossevorth: Über die Stadien III und IV, die jetzt hier auch in die Studie eingeschlossen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Grabowski.

Herr Prof. Dr. Grabowski (NOGGO): Der erste Schritt ist die Operation; da erreichen wir die Tumorfreiheit. Der zweite Schritt ist die Chemotherapie, und der dritte Schritt ist die Erhaltungstherapie, was aktuell dem Standard entspricht. Ungefähr 70 Prozent der Patientinnen nach der abgeschlossenen Chemotherapie und der Erhaltungstherapie sind tumorfrei. Von daher gelten sie ab diesem Zeitpunkt als krankheitsfrei und als Nachsorgefall.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Ossevorth.

Frau Ossevorth: Ich muss es, glaube ich, nochmals konkretisieren: Wie hoch ist denn die Fünfjahres-Überlebensrate bei diesen Patientinnen?

Herr Prof. Dr. Grabowski (NOGGO): Anhand der Daten und dessen, was bereits erwähnt worden ist, überleben mindestens 50 Prozent der Patientinnen fünf Jahre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Wer möchte noch? – Ja, bitte schön, Frau Büchner.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Vielleicht dazu noch einmal ergänzend die Daten der AGO: Nach sieben Jahren überleben noch 50 Prozent, und 32 Prozent sind nach sieben Jahren rezidivfrei.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar: Das IQWiG hatte ja kritisiert, dass zu den FACT-O-Subskalen keine Analysen vorgelegt wurden. Ich habe auch in Ihrer Stellungnahme keine ergänzenden Angaben dazu gefunden. Da frage ich nach, weshalb sie nicht vorgelegt wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ikenberg.

Herr Ikenberg (AstraZeneca): In der Tat ist es so, dass wir die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-O-Fragebogens abgefragt und auch entsprechend dargelegt haben. Dieser ist als Ganzes validiert und auch weitgehend akzeptiert. Wir haben uns darüber hinaus den Subskalen tatsächlich auch im Rahmen des TOI zugewendet, der ja sowohl auf das körperliche als auch das funktionale Wohlbefinden der Patientinnen eingeht und darüber hinaus auch die Ovarialkarzinom-spezifischen Fragebogenkomponenten mit aufnimmt. Insofern hat die Darstellung im Dossier schon ein recht umfassendes Niveau. Vielleicht noch zur Ergänzung dazu: Zur patientenberichteten Morbidität haben wir auch noch die EQ-5D VAS dargelegt, die nochmals, was patientenberichtete Endpunkte angeht, eine gute Ergänzung darstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Reicht das, Herr Jantschak?

(Herr Dr. Jantschak: Ja!)

– Okay. – Frau Ossevorth.

Frau Ossevorth: Ich habe noch eine Frage zu einem anderen Themenkomplex. Es geht um die Bildgebung bei Progress; es ist also eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Gibt es Daten Ihrerseits, wie viele Patientinnen bei Bildgebung bei Progress tatsächlich auch Symptome entwickelt haben?

Die andere Frage, die sich uns aufdrängt, ist: Wie lang ist der Zeitraum zwischen bildgebender Progresserhebung und anschließender Einleitung der Folgetherapie? Das wäre für uns auch für beide Gruppen interessant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen? – Vielleicht wollen ja auch die Praktiker etwas sagen, die die Patienten ja behandeln, äußerst hilfsweise, Derweil kann der pharmazeutische Unternehmer überlegen. – Frau Lüftner, wie würden Sie es machen?

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Das ist eine sehr wichtige Frage, die Sie da stellen. Man muss ganz klar sagen, dass die Bildgebung beim Ovarialkarzinom schwierig sein kann, denn wenn Sie eine Peritonealkarzinose in der Progression sehen, dann ist das in der Bildgebung teilweise schwer darzustellen, geschweige denn zu quantifizieren. Wir würden allerdings wirklich im Sinne der Patientin bei einer solchen Bildgebung nicht warten, bis sie auch noch Symptome entwickelt, weil wir dann eigentlich zu spät dran sind. Wir würden bei einem Anhalt auf Progression umstellen oder eine weitere Linientherapie beginnen. Ich kann nicht

warten, bis die Patientin eine manifeste Aszites entwickelt. Das kann ich ihr wirklich nicht zumuten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Ossevorth, das war eine klare Antwort? – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Herr Wörmann ist gerade rausgegangen. Aber eine Frage zur Einschätzung des UE-Profiles hätte ich gern noch einmal von den Fachgesellschaftern beantwortet – die Frage zum Bevacizumab stelle ich dann zurück –, und zwar: Die Patientinnen werden hier ja sehr lange mit dem Olaparib behandelt, teilweise über zwei Jahre. Da stellt sich die Frage, wie sich in der Praxis das Nebenwirkungsprofil darstellt, bezogen auf den langen Zeitraum. Da können ja letzten Endes auch geringergradige Nebenwirkungen sehr belastend für die Patientinnen sein. Insofern bitte ich noch einmal um eine Einschätzung zum Nebenwirkungsprofil zu Olaparib.

Herr Prof. Dr. Grabowski (NOGGO): Eine sehr wichtige Frage, extrem wichtig. Wir sprechen über Dauertherapie, die natürlich von der Patientin vertragen werden muss.

Wir wissen, dass die PARP-Inhibitoren gewisse Nebenwirkungen mit sich bringen; diese Erfahrung haben wir schon von der Rezidivsituation. Aber die Nebenwirkungen treten in der Regel in der Anfangsphase der Therapie auf. Wir sprechen häufig von einer Einstellungsphase, während derer die Patientin die Therapie beginnt und sie über die ersten fünf, sechs bis acht Wochen engmaschig daraufhin beobachtet wird, welche Nebenwirkungen auftreten. Bei einem entsprechenden Management, einem Dosismanagement und der Einführung von weiteren Maßnahmen sind die Nebenwirkungen in der Regel nach dieser Zeit beseitigt, sodass die Patientinnen die Therapie über längere Zeit ohne große Probleme einnehmen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich sehe Nicken bei Frau Professor Lüftner, deshalb trägt sie uns das vor.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Da kann ich mich allumfänglich anschließen. Die Patientinnen müssen eingestellt werden, müssen regelmäßig gesehen werden und brauchen eine Dosisadaptation, und dann ist es aber auch gut. Damit hat man sie eingestellt; das ist eine gut tolerierte Langzeittherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen zur zVT? – Ich glaube, Herr Wörmann kommt nicht mehr zurück, Herr Jantschak; er hat nämlich alles mitgenommen.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich muss ihn entschuldigen. Wir haben parallel eine Pressekonferenz von der DGHO. Deswegen hatten wir gerade sozusagen den fliegenden Wechsel.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Dann habe ich noch eine Frage zum Stellenwert von Bevacizumab in der Erstlinientherapie des Ovarialkarzinoms. Es läuft ja auch noch eine ähnlich aufgebaute Studie in Kombination mit Bevacizumab und dann Olaparib in der Erhaltungstherapie. Da ist die Frage: Welchen Stellenwert hat das Bevacizumab in der First-Line-Therapie?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Angesichts der Tatsache, dass wir nichts anderes hatten und hier ein PFS-Vorteil festzustellen war, haben wir das sehr gerne gemacht, und es ist auch von den Patientinnen gut akzeptiert worden. Angesichts wiederum der jetzigen Tatsache, dass wir andere und bessere Optionen haben, ist der PARP-Inhibitor eigentlich jetzt nicht wegzudenken. Sehr wohl kann man darüber nachdenken, ob man es mit dem Bevacizumab kombiniert. Dazu haben wir ja auch die entsprechenden Studien; das haben Sie ja gerade gesehen. Da ist die Frage, wie man sequentiell arbeitet, ob man das Bevacizumab dann in eine spätere Linie legt. Das ist auch eine Frage des Gesprächs mit der Patientin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Herr Jantschak? – Ja. Weitere Fragen? – Frau Ossevorth.

Frau Ossevorth: Die Fragen meinerseits sind noch nicht beantwortet worden; vielleicht ist jetzt die Gelegenheit dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es geht um die Fragen an den pU. – Ich würde gern noch etwas wissen. Ich fragte am Anfang, wann mit der finalen Auswertung zum Gesamtüberleben zu rechnen ist. Die EMA hatte hierzu gesagt, wenn 60 Prozent der Ereignisse eingetreten sind, solle da etwas vorgelegt werden. Wo stehen wir da? – Bitte schön, Herr Mühlenhoff.

Herr Dr. Mühlenhoff (AstraZeneca): Im Studienprotokoll ist festgelegt, dass das finale Overall Survival bei einer Datenreife von 60 Prozent ausgewertet werden soll. Wir sehen ja den besonders langen Verlauf der Patientinnen in dieser Studie; deshalb gehen wir im Moment davon aus, dass das nicht vor 2023 sein wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das heißt also, Sie werden die Vorlage bei der EMA dann eben auch nicht bis zum 31. Dezember 2023 vornehmen können, wie es von der EMA zunächst einmal adressiert worden war? – Sie brauchen sich jetzt nicht festzulegen; es geht nur um die Frage, wie wir befristen.

Herr Dr. Mühlenhoff (AstraZeneca): Wir gehen davon aus, dass es 2023 etwa wird. Es ist ereignisgetrieben. Wenn es rechtzeitig in 2023 wird, dann schaffen wir es auch bis zum 31. Dezember.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay, alles klar. – Jetzt hatten wir aber noch die Fragen von Frau Ossevorth.

Frau Merens (AstraZeneca): Die erste Frage von Ihnen war, ob auch Informationen hinsichtlich Symptomatiken zum Zeitpunkt des PFS vorliegen. In der Studie war kein Endpunkt im Sinne von symptomatischem PFS präspezifiziert. Allerdings war es dem Prüfarzt erlaubt, auch nach einem festgestellten Progress die Patientin weiterhin mit der Studienmedikation zu behandeln. Es war also nicht per Protokoll vorgegeben, sofort die Therapie abzusetzen oder sogar auf eine Folgetherapie zu wechseln.

Wir sehen – dies zu Ihrer zweiten Frage –, wie die Abstände zwischen dem PFS und dem TFST, also der ersten nachfolgenden Therapie, sind. Wir sehen im Olaparib-Arm, dass der

Median für das PFS noch nicht erreicht war. Wir haben 51,8 Monate Zeit bis zur ersten Folgetherapie. Im Placebo-Arm können wir das ungefähr abschätzen, da wir dafür den Median für das PFS mit 13,8 Monaten haben. Bis zur ersten Folgetherapie sind es 15,1 Monate. Es liegen ungefähr 1,3 Monate dazwischen, im Median natürlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Aber wenn ich Frau Lüftner eben richtig verstanden habe, hat sie gesagt: Hier spielt eben die Symptomatik beim PFS keine so entscheidende Rolle.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Sowohl als auch. Natürlich haben wir hier, wenn wir Bildgebung machen, teilweise Patientinnen, bei denen wir den Progress ohne Symptome sehen; wir haben aber auch Patientinnen, bei denen die Symptome vor der Bildgebung kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber Sie intervenieren auch schon bei bildgebendem Progress.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Das muss ich; –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, ist klar.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): – ich kann ja nicht sehenden Auges die Patientinnen in die Symptome hineinlaufen lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, nein, ich wollte es an der Stelle nur noch einmal klarstellen, damit wir es eben nochmals haben. Okay. – Frau Groß, bitte.

Frau Groß: Ich habe dazu noch eine Nachfrage. Sie würden also einschreiten, wenn Sie in der Bildgebung etwas sehen. Welche Rolle spielt denn die Bildgebung routinemäßig in der Nachsorge?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professor Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Also, ganz klar: In der Nachsorge, in der ureigentlichen Nachsorge, ist die Bildgebung nicht zwingend vorgesehen; das muss man durchaus so sagen. Aber wenn ich eine Patientin mit einem Platinanalogon in einer Behandlungssituation habe und sie dann in eine Erhaltungstherapie bringe, dann, so würde ich sagen, ist ein therapeutischer Ansatz da, und ich würde auf jeden Fall eine Bildgebung machen, auch um Toxizität und Kosten einzusparen.

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

Herr Dr. Jantschak: Da habe ich noch eine Rückfrage an Frau Lüftner. Ich erinnere mich an eine in der Leitlinie erwähnte Studie, dass es doch Vorteile für den Patienten bringen würde, wenn man tatsächlich bis zum symptomatischen Progress wartete und die Therapie hinauszögerte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Daran kann ich mich jetzt nicht erinnern. Das wäre mir jetzt nicht so gewahr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mühlenhoff ergänzend. – Herr Jantschak liest immer genau. Wenn er sagt, er hat es gelesen und erinnerlich, dann hat er es auch irgendwo gefunden. – Bitte schön.

Herr Dr. Mühlenhoff (AstraZeneca): Bei dieser Studie ging es nicht um die Bildgebung, sondern um den Tumormarker, das CA 125. Da gab es eine Studie, die untersucht hat, inwiefern man, basierend auf einem Markeranstieg oder bei Symptomen, behandeln sollte. Da hat man tatsächlich keinen Unterschied gesehen. Aber das hatte nichts mit der Bildgebung zu tun.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Kann es das gewesen sein, Herr Jantschak?

(Herr Dr. Jantschak: Ja!)

Siehste. – Okay. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe auch noch eine Frage an Frau Lüftner. Wie wäre denn die Frequenz der Bildgebung in dieser Situation in der Erhaltungstherapie?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Das würden wir alle zwei bis drei Monate machen, also so, dass wir sicher sein können, dass wir, wenn eine Progression stattfindet, die Patientinnen nicht in Komplikationen hineinlaufen lassen, seien es Symptome wie Aszites, eine Harnabflussstauung oder andere Dinge, damit wir dem zuvorkommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Nochmals eine kurze Rückfrage an Frau Lüftner. Wie viel Zeit vergeht eigentlich ungefähr zwischen dem Anstieg dieses Markers CA 125 und dann einem möglichen Befund in der Bildgebung?

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Gemäß der Studie, die gerade zitiert worden ist und die tatsächlich in der klassischen Adjuvanz den Marker gemessen hat, sind das einige Wochen lag-time. Man hat auch festgestellt, dass dann kohort vitam für die Patientinnen, wenn man die Therapie einleitet, nichts herauskommt, sie allerdings durch das Wissen um den Anstieg des Markers psychisch beeinträchtigt werden. Deswegen war das damals auf dem ASCO in der Plenary Session ein vielbeachteter Vortrag, dass man sagt, man misst das nicht in der klassischen Adjuvanz. Warum? Weil kohort vitam nichts herauskommt, wir die Patienten aber mit den CA-125-Messungen traktieren, vor allen Dingen, wenn dann eine Erhöhung da ist, die gegebenenfalls unspezifisch ist, oder sie das bildgebende Rezidiv haben, wir es aber nicht nachweisen können. Mit ganz einfachen Worten heißt es: Wir behandeln die Patientinnen und nicht den Tumormarker.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich bitte noch um eine Klarstellung zu dem, was Sie, Herr Mühlenhoff, eben gesagt haben, nämlich zu den 76 Prozent R0-Resezierten der Studie. Wir haben das

noch einmal geprüft, und tatsächlich gibt es die Angabe, dass 76 Prozent keine makroskopischen Reste mehr hatten, also unter R2 waren. Spezifisch zu R0 gibt es im Studienbericht nach unserer Erkenntnis keine Angaben. Können Sie dazu bitte noch etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mühlenhoff.

Herr Dr. Mühlenhoff (AstraZeneca): Ich gucke gerade, auf welcher Seite das steht. – Also, es gibt dort eine Tabelle, wo es um die Debulking surgery geht, auch noch einmal aufgeteilt zwischen abflauend und Intervall-Surgery. Hier sieht man „no residual macroscopic disease“ bei 76,2 Prozent der Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Genau das ist der Punkt. Es steht nichts davon, dass es eine R0-Resektion ist. Das war ja meine Frage, und Sie hatten eben bejaht, dass es eine wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich bin jetzt kein chirurgisch tätiger Arzt, und deswegen darf ich jetzt das eine oder andere wohl sagen.

Das Erste: Die makroskopische Tumorfreiheit ist nach meinem Verständnis ein Ideal, das üblicherweise nicht erreicht wird, wenn man nicht das ganze Peritoneum herausnehmen kann oder sampeln kann. Die Irrtumswahrscheinlichkeit ist da groß. Nichtsdestotrotz sagt man halt, es sei makroskopisch tumorfrei, wenn der Doktor nichts sieht. Das ist das eine.

Das Zweite: Wir bewegen uns in einem Graubereich, in einer ganz schwierigen therapeutischen und diagnostischen Situation, und versuchen jetzt verzweifelt, entweder Schwarz oder Weiß daraus zu machen, und das funktioniert einfach nicht. Der Ansatz ist ein kurativer Ansatz, der leider zu 70 bis 80 Prozent misslingt. Deswegen ist offensichtlich auch die makroskopische Tumorfreiheit ein Ideal, das wir nicht erreichen.

Nichtsdestotrotz – so haben wir gerade von Herrn Mühlenhoff gehört – gibt es diese Population mit dem Figo III, komplett resezierten, vollständig ansprechenden Patientinnen, die ein Langzeitüberleben haben. Ich persönlich bin überzeugt, dass genau diese Population von dem klassischen adjuvanten Ansatz profitiert. Das Blöde ist: Dann müssen wir uns in einer Grausituation zwischen einem Endpunkt entscheiden, der entweder PFS oder Relapse-free Survival ist, und beides gleichzeitig geht halt irgendwie nicht. Da kommen wir nicht heraus. Es muss aber die Patientin im Vordergrund stehen. Ich glaube, dass wir hier in dieser Population, gerade der besten der schlechten, wirklich etwas erreichen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Grabowski. Sie hatten, als die Chirurgie angesprochen wurde, so nach dem Mikrofon gegriffen, insbesondere bei der Sehschärfe der Chirurgen. Sagen Sie vielleicht dazu etwas?

Herr Prof. Dr. Grabowski (NOGGO): Da gibt es manche Chirurgen, die mit speziellen Brillen operieren und mikroskopieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe bemerkt, dass Sie nervös wurden.

Herr Prof. Dr. Grabowski (NOGGO): Aber zu dem Thema: Aufgrund der Spezifität der Erkrankung und der Ausbreitung des Peritoneums ist im Prinzip beim Eierstockkrebs die R0-Resektion in dem Sinne mit Kompletttumoresektion gleichsetzen, wenn man das sozusagen chirurgisch mit den anderen Erkrankungen vergleicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Definitionsgemäß. Also, die Definition ist so; ob es tatsächlich so ist, kommt auf die Brille an.

Herr Prof. Dr. Grabowski (NOGGO): Unter anderem, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich wollte nur klarstellen, dass es hier nicht darum geht, Schwarz und Weiß zu trennen, sondern darum, dass man, wenn man etwas abwägt, dies auf Basis der richtigen Informationen tut und dass man auch tatsächlich die vorhandenen Informationen nutzt, genau die, die aufgeschrieben sind; deswegen äußerte ich meine Rückfrage. Es ging nicht darum, irgendwen – – Natürlich steht die Patientin im Vordergrund; das ist gar keine Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann schaue ich mal in die Runde. Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. – Frau Büchner, Zwischenfazit zu diesem Anwendungsgebiet. Sie haben ja gleich noch zweimal die Möglichkeit, einmal einzuleiten, einmal Fazit zu ziehen. – Bitte schön.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Ja, das ist ein schöner Tag.

(Vereinzelt Heiterkeit)

Wir haben viel über dieses kurative Thema gesprochen. Das, was wir tatsächlich auch in der Stellungnahme mit diesem neuen Zuschnitt noch einmal versucht haben, bestand darin, aus dieser Population, die ja kurativ intendiert gestartet werden, wirklich noch einmal in der Therapie eben auch diejenigen Patientinnen herauszufiltern, die die bestmögliche Prognose in diesem Setting haben und bei denen umso mehr die höchste Wahrscheinlichkeit besteht, dass sich dieser kurative Ansatz auch manifestiert. Daher zeigen aus unserer Sicht die vorliegenden Zahlen zu Figo III und R0-Patientinnen, die wir aus den AGO-Daten sehen – das ist tatsächlich die bestverfügbare Evidenz für diese Überlebenskurven –, dass nach sieben Jahren noch 50 Prozent der Patientinnen leben und 32 Prozent der Patientinnen rezidivfrei sind. Das determiniert aus unserer Sicht ganz klar, dass es sich hier um eine kurativ intendierte Therapiesituation handelt. – Das war es dann auch von meiner Seite.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Büchner, für diese Zusammenfassung. Somit sind wir am Ende dieser Anhörung. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Bewertungen und Betrachtungen einbeziehen. – Herzlichen Dank an diejenigen, die jetzt gehen, dass sie da waren.

Schluss der Anhörung: 10:58 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2019-B-009 Olaparib

Stand: Februar 2019

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

Olaparib

[Erhaltungstherapie des neu diagnostizierten epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Es liegen keine Beschlüsse vor.
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Olaparib L01XX46 Lynparza®	Zugelassenes Anwendungsgebiet: Lynparza wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben.
Bevacizumab L01XC07 Avastin®	[...] Bevacizumab wird in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Primärbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem epithelalem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom in den International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)-Stadien IIIB, IIIC und IV angewendet. [...]
Carboplatin L01XA02 Carboplatin Bendalis	Carboplatin ist für die Behandlung folgender Karzinome angezeigt: 1. fortgeschrittenes epitheliales Ovarialkarzinom als: a.) First-line-Therapie b.) Second-line-Therapie, wenn andere Behandlungen versagt haben
Cisplatin L01XA01 Cisplatin Teva®	Cisplatin Teva® wird angewendet zur Behandlung des: - fortgeschrittenen oder metastasierten Ovarialkarzinoms
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan	Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: • fortgeschrittenes Ovarialkarzinom
Doxorubicin L01DB01 Doxorubicinhydrochlorid Bendalis	fortgeschrittenes Ovarialkarzinom
Epirubicin L01DB03	Epirubicin ist für die Behandlung folgender maligner Erkrankungen in Mono- und Kombinationsschemata angezeigt: • fortgeschrittenes Ovarialkarzinom

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Epirubicin onkovis	
Paclitaxel L01CD01 Paclitaxel HAEMATO	Ovarialkarzinom Zur First-line Chemotherapie von Eierstockkrebs ist Paclitaxel HAEMATO 6 mg/ml bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Eierstockkrebs oder einem Resttumor (>1 cm) nach vorausgegangener Laparotomie in Kombination mit Cisplatin indiziert. Zur Second-line Chemotherapie von Eierstockkrebs ist Paclitaxel HAEMATO 6 mg/ml indiziert für die Behandlung von metastasierendem Ovarialkarzinom nach Versagen einer Standardtherapie mit Platin-haltigen Arzneimitteln.
Treosulfan L01AB02 Ovastat	Ovastat 1000 (5000) mg ist allein oder in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Substanzen angezeigt in der palliativen Therapie epithelialer Ovarialkarzinome der FIGO Stadien II – IV. Eine Therapie mit Treosulfan allein (Monotherapie) ist angezeigt, wenn eine Kontraindikation gegen Cisplatin besteht. In allen anderen Fällen sollte Treosulfan mit Cisplatin kombiniert werden.
Melphalan 01AA03 Melphalan-ratiopharm®	Melphalan-ratiopharm® wird in der konventionellen intravenösen Dosierung zur Behandlung des multiplen Myeloms und des Ovarialkarzinoms angewendet. [...]

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2019-B-009 (Olaparib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 14. Februar 2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews	5
3.3 Systematische Reviews.....	5
3.4 Leitlinien.....	8
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	17
Referenzen	19

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse events
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
Bev	Bevacizumab
BRCA1/2	Breast Cancer Associated Gene 1/2
C	Carboplatin
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EOC	Epithelial ovarian cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GOG	Gynaecological Oncology Group
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
OS	Overall survival
P	Paclitaxel
PL	Placebo
PFS	Progression free survival
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem neu-diagnostizierten fortgeschrittenen BRCA-mutierten high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell).

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation: *Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 25.01.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN und WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1413 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 10 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Es konnten keine relevanten G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte identifiziert werden.

3.2 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.3 Systematische Reviews

Ruan G et al., Wu S et al., 2018 [7].

The role of bevacizumab in targeted vascular endothelial growth factor therapy for epithelial ovarian cancer: an updated systematic review and meta-analysis.

Siehe auch: Wu S et al., 2017 [10], Li J et al., 2015 [4], Li X et al., 2015 [5].

Fragestellung

In this article, we systematically review published data and comprehensively analyze and integrate all published Phase III RCTs to evaluate the efficacy of bevacizumab combinations with different regimens, regardless of first-line treatment or recurrent disease, in patients with EOC.

Methodik

Population:

- patients with EOC

Intervention:

- bevacizumab added as maintenance therapy after chemotherapy, or concurrently with chemotherapy followed by a maintenance period

Komparator:

- k.A.

Endpunkte:

- OS, PFS, AE

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische LR bis Juni 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCTs (N=4994 Patienten) → The Burger 2010 (GOG-0218) trial included multiple treatment groups (three-arm trial), and to reduce heterogeneity, we recruited only the bevacizumab-throughout group.
- Finally, a total of 4,369 patients were included in the pooled analyses.
- 3 Studien zu Recurrent und 2 Studien zu First-Line (siehe Abbildung)

Charakteristika der Population:

- 3 Studien zu Recurrent und **2 Studien zu First-Line** (siehe Abbildung)
- Relevant im vorliegenden AWG = Studie GOG-0218 (Robert A. Burger et al. 2011) und ICON7 (Timothy J. Perren et al. 2011)

Study	Diagnostic criteria	GOG/ECOG PS	Setting	n	Treating arm	Median age (range)
GOG-0218 ^{10,11}	GOG	GOG PS 0–2	First-line and maintenance	625	P + C + PL; PL maintenance	60 (25–86)
				625	P + C + Bev; PL maintenance	60 (24–88)
				623	P + C + Bev; Bev maintenance	60 (22–89)
ICON7 ^{12,20}	Local histopathological findings	ECOG PS 0–2	First-line and maintenance	764	P + C	57 (18–81)
OCEANS ^{14,19}	NR	ECOG PS 0–I	Recurrent, platinum-sensitive	764	P + C + Bev; Bev maintenance	57 (24–82)
				242	G + C + P (combination and maintenance)	61 (28–86)
				242	G + C + Bev (combination and maintenance)	60 (38–87)
AURELIA ^{13,21}	NR	ECOG PS 0–2	Recurrent, platinum-resistant	182	PAC or T or PLD	61 (25–84)
GOG-0213 ³	NR	GOG PS 0–2	Recurrent, platinum-sensitive	179	PAC or T or PLD + Bev	61 (25–80)
				374	P + C	60
				374	P + C + Bev; Bev maintenance	

Abbreviations: P, paclitaxel; C, carboplatin; Bev, bevacizumab; G, gemcitabine; T, topotecan; PLD, pegylated liposomal doxorubicin; PAC, weekly paclitaxel; PL, placebo; GOG, Gynaecologic Oncology Group; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; AUC, area under curve; PS, performance status; NR, not reported.

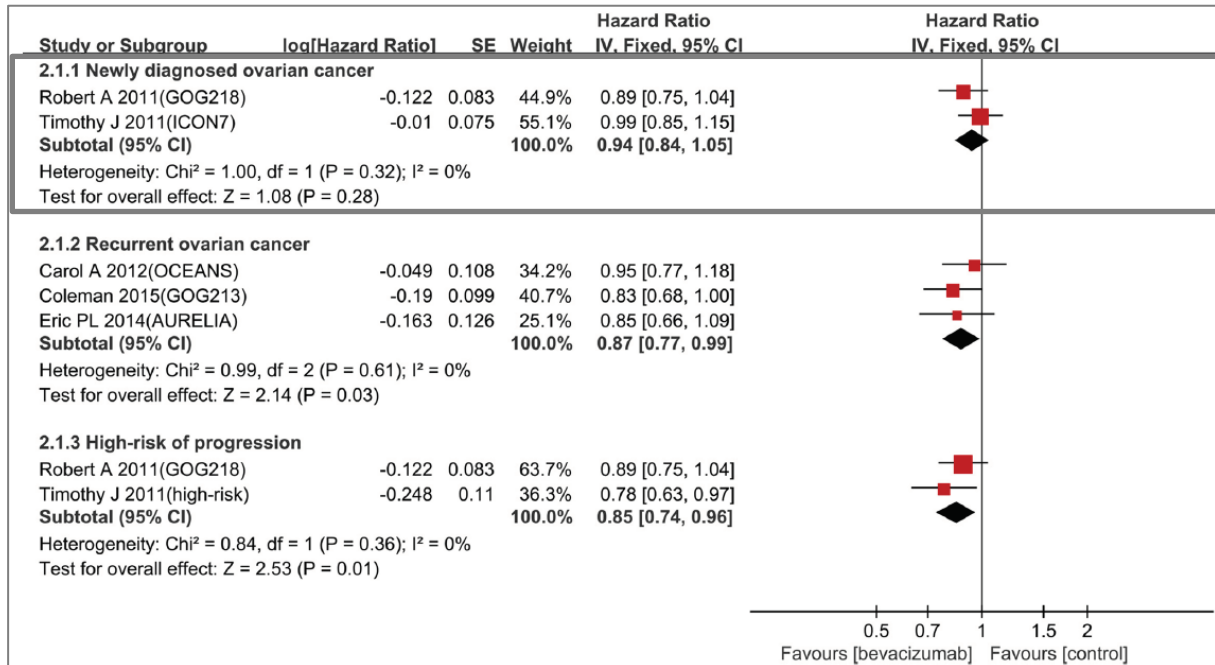
Qualität der Studien:

- Five published studies^{3,11–14} showed a low risk of bias in randomized sequence generation, allocation concealment, incomplete outcome data, selective reporting, and other biases; meanwhile, blinding exhibited a low risk of bias in two published studies^{11,14} and was unclear in three open-label published studies.^{3,12,13}

Studienergebnisse:

References	Arms	Sample Size	Patient Characteristic	Primary Endpoint	PFS				OS		ORR (%)
					Median (months)	HR	HR, 95% CI	Median (months)	HR	HR, 95% CI	
GOG218	TC+PL	625	Newly diagnosed	PFS	10.3	0.770	0.681-0.870	39.3	0.885	0.750-1.040	NR
	TC+Bev+Bev(m)	623			14.1			39.7			NR
ICON7	TC	764	Newly diagnosed	PFS	17.5	0.930	0.830-1.050	58.6	0.990	0.850-1.140	48.0
	TC+Bev+Bev(m)	764			19.9			58.0			67.0

Overall Survival



PFS

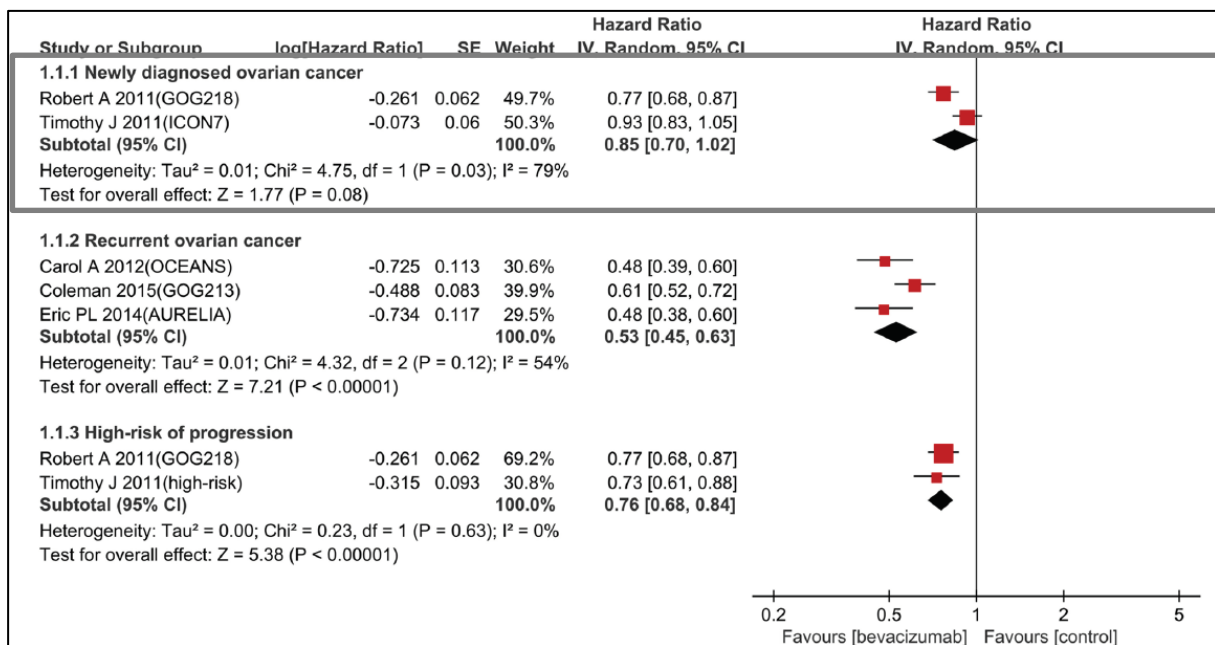


Figure 3: Forest plots for PFS

Anmerkung/Fazit der Autoren

No statistically significant survival benefit was identified in the front-line settings.

3.4 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2017 [2].

DKG, Deutsche Krebshilfe, AWMF

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren Version 2.1

Siehe auch: Leitlinienprogramm Onkologie, 2017 [1], Leitlinienprogramm Onkologie, 2018 [3], Staebler A et al., 2017 [9].

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Die Zielorientierung der Leitlinie umfasst die Beratung von Hochrisikogruppen, die Diagnostik, die operative und systemische Therapie der frühen und fortgeschrittenen Stadien sowie die Behandlung seltener histologischer Subtypen.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Interdisziplinäre LL-Entwicklungsgruppe
- Interessenskonflikte dargelegt und Umgang beschrieben
- Strukturierte Konsensfindung
- Gültigkeit der Leitlinie: ca. 3 Jahre

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche für Version 2.1. Aktualisierungsrecherchen von 1.3.2016 – 30.06.2017; auf RCT beschränkt; Version 2.: Recherche von Primärstudien bis 03.2016; Version 1: Leitlinienadaptionen und syst. Literaturrecherche bis 2010

Änderungen bzw. Neuerungen in der Version 2.1.

- Neue Daten zur Genetik des Ovarialkarzinoms
- Langzeitdaten zum Screening
- Lymphonodendektomie
- Rezidivtherapie mit PARP Inhibitoren

LoE nach SIGN

Grad	Beschreibung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die

	Beziehung ursächlich ist
2-	Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nicht analytische Studien, z. B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

GoR

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

Empfehlungen

8.2. Systemische Primärtherapie des fortgeschrittenes Ovarialkarzinoms

8.5.	Evidenzbasierte Empfehlung	2013
Empfehlungsgrad A	Die First-line-Chemotherapie für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (IIB–IV) soll aus Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m ² über 3 h i.v. für insgesamt 6 Zyklen alle 3 Wochen bestehen.	
Level of Evidence 1++	Leitlinien: NICE 2011 [356], NHS TA91 [357], SIGN 135 [358] Primärstudien: [359-370]	

8.6.	Evidenzbasierte Empfehlung	2013
Empfehlungsgrad 0	Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (IIIB–IV) kann eine zusätzliche Behandlung mit Bevacizumab erwogen werden.	
Level of Evidence 1+	Primärstudien: [371-373]	

Die derzeitige Standard-Chemotherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom besteht aus 6 Zyklen Carboplatin (AUC 5)/ Paclitaxel (175 mg/m² über 3 h i.v.) im Anschluss an die Operation.

Die Kombination aus beiden Substanzen ist nach dem Ergebnis einer Metaanalyse der hierzu vorhandenen Studien der taxanfreien Platintherapie hinsichtlich progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben überlegen [367]. In einer prospektiv randomisierten Multicenterstudie konnte bei unterschiedlichem Toxizitätsprofil ein Vorteil von Docetaxel gegenüber Paclitaxel beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom nicht nachgewiesen werden (negative Studie, da sie darauf ausgelegt war, einen Vorteil von Carboplatin/Docetaxel gegenüber Carboplatin/Paclitaxel zu zeigen) [374]. Die Rate an Hämatoxizität war unter Docetaxel, das Auftreten sensorischer Neurotoxizität unter Paclitaxel erhöht. Carboplatin ist Substanz der Wahl beim Ovarialkarzinom aufgrund der Äquieffektivität zu Cisplatin und der im Vergleich zu Cisplatin besseren Verträglichkeit in Hinblick auf Nausea, Emesis und Neurotoxizität und überlegene Lebensqualität [369].

Bevacizumab

Die Gabe von Bevacizumab parallel zur Chemotherapie und als Erhaltungstherapie für insgesamt 12 bzw. 15 Monate konnte in 2 Phase-III-Studien das progressionsfreie Überleben signifikant verlängern [371, 372]. Das Gesamtüberleben war lediglich in Subgruppen

signifikant verbessert (hohe Tumorlast, Stadium IV oder high-grad-seröser Subtyp), eine Verschlechterung der Lebensqualität war gering aber signifikant [373, 375, 376].

Intraperitoneale Chemotherapie

Zur intraperitonealen Chemotherapie zeigen 4 von 7 randomisierten Phase-III-Studien keinen signifikanten Vorteil. In 2 der 3 größeren Phase-III-Studien der GOG, Protokoll 104 und 172, wurde ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil durch die intraperitoneale Chemotherapie nachgewiesen, in der GOG 114 ein signifikanter Vorteil im progressionsfreien Überleben, aber nicht im Gesamtüberleben [380]. In der zuletzt publizierten GOG-172-Studie wurde Cisplatin/Paclitaxel i.v. mit Paclitaxel i.v. gefolgt von Cisplatin i.p. am Tag 2 und Paclitaxel i.p. am Tag 8 verglichen. Das Hauptproblem der i.p. Therapie war in der GOG-172-Studie die ausgeprägte Toxizität. Nur 42 % der Patientinnen erhielten die i.p. Therapie wie geplant, 8 % erhielten keine i.p. Therapie und 34 % nur 1–2 Zyklen. Eine aktuell vorgestellte Studie (GOG 252), die intraperitoneale Therapien mit einer intravenösen Therapie verglich zeigte keinen Vorteil durch Wahl eines intraperitonealen Applikationsweges. Zur hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC) gibt es derzeit nur Daten aus Phase-II-Studien, in denen heterogene Therapieregime in kleinen Patientinnenkollektiven untersucht wurden. Daher sollten gegenwärtig i.p. Chemotherapie sowie HIPEC/PIPAC nicht außerhalb kontrollierter klinischer Studien eingesetzt werden.

356. NICE. NICE Clinical Guideline 122. The Recognition and Initial Management of Ovarian Cancer. 2011 [cited 2012 September 7]; Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG122>.

357. NHS National Institute for Health and Clinical Excellence. Technology Appraisal Guidance 91 Paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride and topotecan for second-line or subsequent treatment of advanced ovarian cancer. 2005 [cited 2012 September 7]; Available from: <http://www.nice.org.uk/TA091>.

358. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN #135: Management of epithelial ovarian cancer. Vol. 135. 2013, Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network,.

359. ICON2: randomised trial of single-agent carboplatin against three-drug combination of CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin) in women with ovarian cancer. ICON Collaborators. International Collaborative Ovarian Neoplasm Study. Lancet, 1998. 352(9140): p. 1571-6.

360. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. Lancet, 2002. 360(9332): p. 505-15.

361. McGuire, W.P., et al., Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. N Engl J Med, 1996. 334(1): p. 1-6.

362. Muggia, F.M., et al., Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. J Clin Oncol, 2000. 18(1): p. 106-15.

363. Neijt, J.P., et al., Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. J Clin Oncol, 2000. 18(17): p. 3084-92.

364. Piccart, M.J., et al., Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. J Natl Cancer Inst, 2000. 92(9): p. 699-708.

365. West, R.J. and S.F. Zweig, Meta-analysis of chemotherapy regimens for ovarian carcinoma: a reassessment of cisplatin, cyclophosphamide and doxorubicin versus cisplatin and cyclophosphamide. Eur J Gynaecol Oncol, 1997. 18(5): p. 343-8.

366. Ozols, R.F., Chemotherapy for ovarian cancer. Semin Oncol, 1999. 26(6 Suppl 18): p. 34-40.

367. du Bois, A., J.P. Neijt, and J.T. Thigpen, First line chemotherapy with carboplatin plus paclitaxel in advanced ovarian cancer--a new standard of care? Ann Oncol, 1999. 10 Suppl 1: p. 35-41.

368. Aabo, K., et al., Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials. Advanced Ovarian Cancer Trialists' Group. Br J Cancer, 1998. 78(11): p. 1479-87.

369. du Bois, A., et al., A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. Journal of the National Cancer Institute, 2003. 95(17): p. 1320-1329.

370. Ozols, R.F., et al., Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol, 2003. 21(17): p. 3194-200.

371. Burger, R.A., et al., Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Engl J Med, 2011. 365(26): p. 2473-83.

372. Perren, T.J., et al., A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med, 2011. 365(26): p. 2484-96.

373. Oza, A.M., et al., Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. Lancet Oncol, 2015. 16(8): p. 928-36.

Erhaltungs-/Konsolidierungstherapien

8.8.	Evidenzbasierte Empfehlung	2013
Empfehlungsgrad A	Erhaltungs-/Konsolidierungstherapien nach Abschluss der Primärtherapie sollen nicht durchgeführt werden*. *Für die Wirksamkeit einer Konsolidierungs- oder Erhaltungstherapie im Hinblick auf PFS liegen nur Daten für Antiangiogenetische Therapien vor (siehe 8.6.)	
Level of Evidence 1+	<u>Primärstudien:</u> [371, 372, 397-404]	

Eine Erhaltungs- bzw. Konsolidierungstherapie beschreibt die Therapie über die klinische, radiologische oder serologische Komplettremission hinaus bzw. über die Applikation von 6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel hinaus. Diese wurde sowohl für zytostatische Therapie (z. B. Paclitaxel-Erhaltungstherapie) als auch z. B. Strahlentherapie in Studien untersucht, ohne dass ein reproduzierbarer Vorteil hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens oder Gesamtüberlebens der Patientinnen beobachtet werden konnte [371, 372, 397-404].

Einzig für die Wirksamkeit einer Erhaltungs- bzw. Konsolidierungstherapie mit Bevacizumab liegen Daten in Hinblick auf eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens vor (siehe Empfehlung 8.6.).

371. Burger, R.A., et al., Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Engl J Med, 2011. 365(26): p. 2473-83.

372. Perren, T.J., et al., A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med, 2011. 365(26): p. 2484-96

397. Lambert, H.E., et al., A randomized trial of five versus eight courses of cisplatin or carboplatin in advanced epithelial ovarian carcinoma. A North Thames Ovary Group Study. Ann Oncol, 1997. 8(4): p. 327-33.

398. Sorbe, B., et al., Chemotherapy vs radiotherapy as consolidation treatment of ovarian carcinoma stage III at surgical complete remission from induction chemotherapy. ASCO, 1996.

399. Mei, L., et al., Maintenance chemotherapy for ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2010(9): p. CD007414.

400. Berek, J., et al., Oregovomab maintenance monoimmunotherapy does not improve outcomes in advanced ovarian cancer. J Clin Oncol, 2009. 27(3): p. 418-25.

401. Pecorelli, S., et al., Phase III trial of observation versus six courses of paclitaxel in patients with advanced epithelial ovarian cancer in complete response after six courses of paclitaxel/platinum-based chemotherapy: final results of the After-6 protocol 1. J Clin Oncol, 2009. 27(28): p. 4642-8.

402. Penson, R.T., et al., Phase II study of carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab with maintenance bevacizumab as first-line chemotherapy for advanced mullerian tumors. J Clin Oncol, 2010. 28(1): p. 154-9.

403. Pomel, C., et al., Hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy using oxaliplatin as consolidation therapy for advanced epithelial ovarian carcinoma. Results of a phase II prospective multicentre trial. CHIPOVAC study. Eur J Surg Oncol, 2010. 36(6): p. 589-93.

404. Hess, L.M., et al., Continued chemotherapy after complete response to primary therapy among women with advanced ovarian cancer: a meta-analysis. Cancer, 2010. 116(22): p. 5251-60.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2013 [8].

Management of epithelial ovarian cancer

Leitlinienorganisation/Fragestellung

This guideline provides recommendations based on current evidence for best practice in the management of epithelial ovarian cancer. It excludes the management of borderline tumours.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

repräsentative Leitliniengruppe, Col jährlich dargelegt, Entwicklungsprozess folgt der Systematik der evidenzbasierten Medizin, öffentliche und fachbezogene Konsultation

Recherche/Suchzeitraum:

2003 bis 2012

LoE

1++ High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias

1+ Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias

1 - Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias

2++ High quality systematic reviews of case control or cohort studies

High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal

2+ Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal

2 - Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal

3 Non-analytic studies, eg case reports, case series

4 Expert opinion

GoR

Note: The grade of recommendation relates to the strength of the evidence on which the recommendation is based. It does not reflect the clinical importance of the recommendation.

A At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; *or*

A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results

B A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; *or*

Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+

C A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; *or*

Extrapolated evidence from studies rated as 2++

D Evidence level 3 or 4; *or*

Extrapolated evidence from studies rated as 2+

GOOD PRACTICE POINTS: Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

Sonstige methodische Hinweise

- *Suche und Auswahl der Literatur nicht vollständig dargelegt*
- *Col nur auf Anfrage einsehbar*
- *Ableitung der Empfehlungen und Konsensprozesse unklar*

Empfehlungen

6.2.6 Maintenance Therapy

For advanced ovarian cancer, maintenance cytotoxic chemotherapy should not be given following standard first line chemotherapy. (GoR: A)

A systematic review including six RCTs of 902 women included a meta-analysis of four RCTs (n=479) of maintenance chemotherapy after complete response to first line platinum and paclitaxel which showed no benefit to overall survival from topotecan, anthracyclines or

platinum.¹⁵⁴ An additional RCT including 296 women with advanced ovarian cancer who had achieved a complete response to first line platinum-paclitaxel chemotherapy, showed a statistically significant benefit to median PFS of eight months (22 compared with 14 months, $p=0.006$) but no benefit to overall survival when 12 cycles of maintenance paclitaxel (135 mg/m², q 21d) compared to three cycles were given following a complete response to primary platinum/paclitaxel (median OS 53 months v 48 months, respectively, $p=0.34$). There was a higher incidence of grade 2 (23% v 15%) and 3 (6% v 1%) neuropathy, and grade 3 pain (4% v 1%) in the 12-cycle treatment arm.¹⁵⁵ In contrast another study of six cycles of paclitaxel (175mg/m²) after a complete response showed no difference in PFS or OS.¹⁵⁶

Continued maintenance therapy with bevacizumab following first line carboplatin, paclitaxel and bevacizumab has been shown to delay progression and the use of continued maintenance therapy with other biological agents is under investigation in clinical trials.

1++

154. Mei L, et al. Maintenance chemotherapy for ovarian cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 9.

155. Markman M, et al. Impact on survival of 12 versus 3 monthly cycles of paclitaxel (175 mg/m²) administered to patients with advanced ovarian cancer who attained a complete response to primary platinum-paclitaxel: follow-up of a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group phase 3 trial. Gynecol Oncol 2009;114(2):195-8.

156. Pecorelli S, et al. Phase III trial of observation versus six courses of paclitaxel in patients with advanced epithelial ovarian cancer in complete response after six courses of paclitaxel/platinum-based chemotherapy: final results of the After-6 protocol 1. J Clin Oncol 2009;27(28):4642-8.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2018 [6].

Ovarian Cancer including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer

Version 2.2018

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Allgemeiner NCCN-Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung mit Konsensusprozessen

Recherche/Suchzeitraum:

- systematische Literatursuche

LoE und GoR

NCCN Categories of Evidence and Consensus

Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.

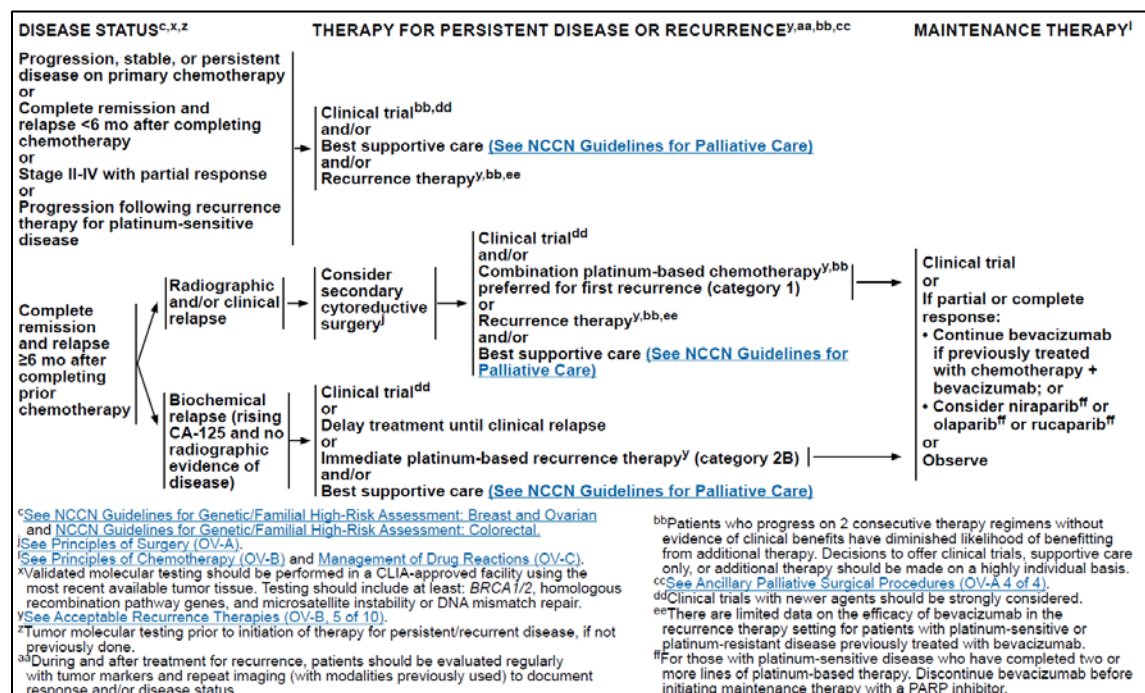
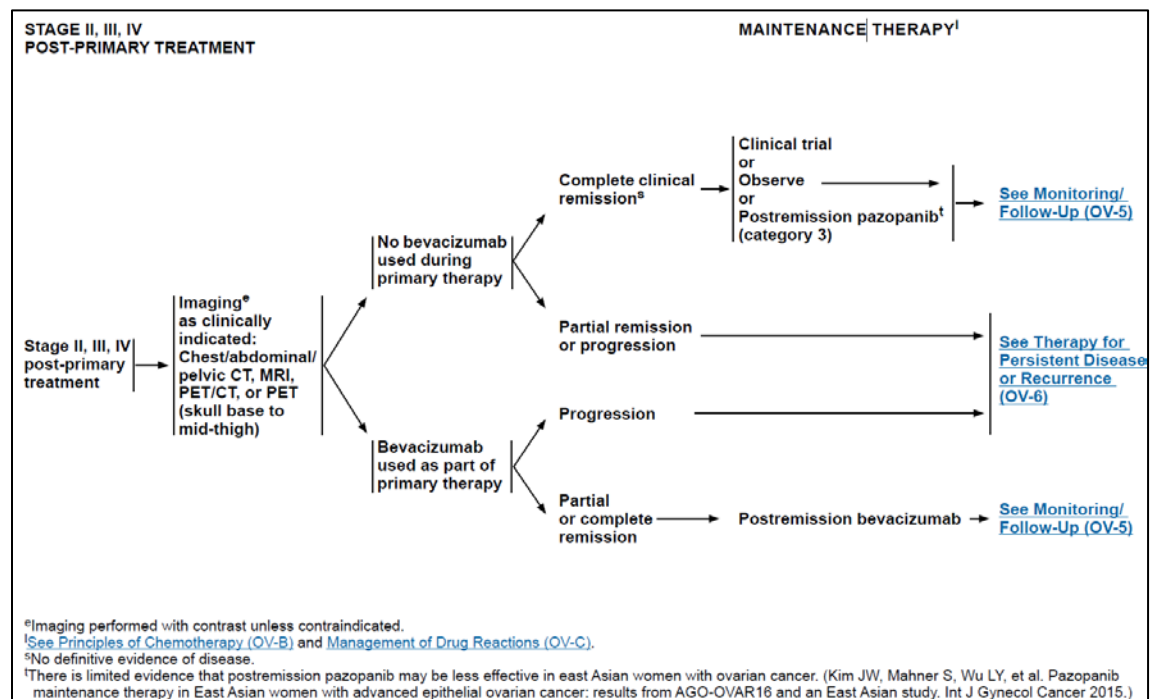
Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise noted.

Sonstige methodische Hinweise

- Repräsentativität der Leitliniengruppe unklar
- Systematik der Auswahl und Bewertung der Literatur unklar
- Ableitung der Empfehlungen unklar
- finanzielle Unabhängigkeit unklar
- Interessenkonflikterklärungen liegen vor

Empfehlung 1 (Empfehlungsgrad)





PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY Acceptable Recurrence Therapies for Epithelial (including LCOH)/Fallopian Tube/Primary Peritoneal Cancer ^k			
	Cytotoxic Therapy (In alphabetical order)*		Targeted Therapy*
Preferred Agents	Platinum-Sensitive Disease^{l,m} Carboplatin/gemcitabine ² Carboplatin/gemcitabine/bevacizumab ^{n,o,p,3} Carboplatin/liposomal doxorubicin ⁴ Carboplatin/paclitaxel ⁵ Carboplatin/paclitaxel/bevacizumab ^{l,n,o,p,6} Cisplatin/gemcitabine ⁷	Platinum-Resistant Disease Docetaxel ⁸ Etoposide, oral ⁹ Gemcitabine ^{10,11} Liposomal doxorubicin ^{10,11} Liposomal doxorubicin/bevacizumab ^{n,o,12} Paclitaxel (weekly) ¹³ ± pazopanib ¹⁴ Paclitaxel (weekly)/bevacizumab ^{n,o,12} Topotecan ^{15,16} Topotecan/bevacizumab ^{n,o,12}	Single Agents Bevacizumab ^{n,o,17,18} Olaparib ^{q,19} Rucaparib ^{r,20}

*NOTE: For LCOH, all regimens are category 2A unless indicated.

[Other Potentially Active Recurrence Therapies on OV-B \(6 of 10\)](#)

[Useful in Certain Circumstances Recurrence Therapies on OV-B \(7 of 10\)](#)

^lChemotherapy has not been shown to be beneficial in ovarian borderline epithelial tumors (LMP).

^kPatients who progress on two consecutive regimens without evidence of clinical benefits have diminished likelihood of benefitting from additional therapy. (Griffiths RW, et al. Outcomes after multiple lines of chemotherapy for platinum-resistant epithelial cancers of the ovary, peritoneum, and fallopian tube. Int J Gyn Ca 2011;21:58-65.) Decisions to offer clinical trials, supportive care, or additional therapy should be made on a highly individual basis.

^lIn general, the panel would recommend combination, platinum-based regimens for platinum-sensitive recurrent disease based on randomized trial data, especially in first relapses.

^mPlatinum-based combination therapy should be considered for platinum-sensitive recurrences.

ⁿThere are limited data on the efficacy of bevacizumab in the recurrence therapy setting for patients with platinum-sensitive or platinum-resistant disease previously treated with bevacizumab.

^oContraindicated for patients at increased risk of GI perforation.

^pIf response after chemotherapy, bevacizumab can be continued as maintenance therapy until disease progression or unacceptable toxicity. Discontinue bevacizumab before initiating maintenance therapy with a PARP inhibitor.

^qFor patients with deleterious germline BRCA-mutated (as detected by an FDA-approved test or other validated test performed in a CLIA-approved facility) advanced ovarian cancer who have been treated with three or more lines of chemotherapy.

^rFor patients with deleterious germline and/or somatic BRCA mutated (as detected by an FDA-approved test or other validated test performed in a CLIA-approved facility) advanced ovarian cancer who have been treated with two or more lines of chemotherapy.

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY Acceptable Maintenance Therapies for Epithelial (including LCOH ¹)/Fallopian Tube/Primary Peritoneal Cancer		
	Regimens ^a	Recommended Use
Useful in certain circumstances	Pazopanib ^y (category 3)	Single-agent maintenance therapy if complete clinical remission following primary therapy for stage II-IV disease, if no prior bevacizumab
	Bevacizumab ^{n,o}	May be continued as a single-agent maintenance therapy if used previously as part of a combination therapy, if partial or complete remission following: • Primary therapy for stage II-IV disease; or • Recurrence therapy for platinum-sensitive disease
	Niraparib ^x	Single-agent maintenance therapy if platinum-sensitive disease with partial or complete response following two or more lines of platinum-based therapy
	Olaparib ^x	Single-agent maintenance therapy if platinum-sensitive disease with partial or complete response following two or more lines of platinum-based therapy
	Rucaparib ^x	Single-agent maintenance therapy if platinum-sensitive disease with partial or complete response following two or more lines of platinum-based therapy

^aSee Discussion for references.

^lChemotherapy has not been shown to be beneficial in ovarian borderline epithelial tumors (LMP).

ⁿThere are limited data on the efficacy of bevacizumab in the recurrence therapy setting for patients with platinum-sensitive or platinum-resistant disease previously treated with bevacizumab.

^oContraindicated for patients at increased risk of GI perforation.

^xDiscontinue bevacizumab before initiating maintenance therapy with a PARP inhibitor.

^yThere is limited evidence that postremission pazopanib may be less effective in east Asian women with ovarian cancer. (Kim JW, Mahner S, Wu LY, et al. Pazopanib maintenance therapy in East Asian women with advanced epithelial ovarian cancer: results from AGO-OVAR16 and an East Asian study. Int J Gynecol Cancer 2018;28:2-10.)

[Continued](#)



Recommendations after primary treatment

Options for the management of patients with advanced-stage (stages II–IV) disease who are in complete clinical remission after their initial therapeutic regimen include observation alone, a clinical trial, or postremission systemic therapy (category 2B)²⁵⁶ (see the NCCN Guidelines for Epithelial Ovarian Cancer). The NCCN Panel recommends postremission paclitaxel or pazopanib (category 2B) for management of stage II to IV disease (see *Postremission Therapy* in this Discussion).²⁵⁹ As previously described, postremission paclitaxel or pazopanib prolong PFS when administered following initial chemotherapy. If used, the recommended paclitaxel regimen is 135 to

175 mg/m² every 4 weeks for 12 cycles.²⁵⁶ Note that complete clinical remission is defined as no definitive evidence of disease.^{293,294}

Use of maintenance bevacizumab (category 2B) is discussed in an earlier section and has been shown to modestly increase PFS when administered following initial chemotherapy that included bevacizumab (see *Anti-Angiogenesis Agents* in this Discussion). Maintenance bevacizumab is not recommended for patients who did not receive a primary treatment regimen containing bevacizumab.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 1 of 12, January 2019) am 18.01.2019

#	Suchfrage
1	[mh "ovarian neoplasms"] explode all trees
2	[mh "fallopian tube neoplasms"] explode all trees
3	[mh "peritoneal neoplasms"] explode all trees
4	(ovar* or ("fallopian tube" or tubal) or (primary and peritone*) or "serous surface papillary"):ti,ab,kw
5	(cancer* or tum*r* or carcinoma* or neoplas* or adenocarcinoma* or sarcoma* or lesions*):ti,ab,kw
6	#4 and #5
7	#1 or #2 or #3 or #6
8	#7 with Cochrane Library publication date from Jan 2014 to Jan 2019

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 18.01.2019

#	Suchfrage
1	ovarian neoplasms/therapy[mh] OR fallopian tube neoplasms/therapy[mh] OR peritoneal neoplasms/therapy[mh]
2	carcinoma, ovarian epithelial[mh]
3	ovar*[tiab] OR ("fallopian tube"[tiab] OR tubal[tiab]) OR (primary[tiab] AND peritone*[tiab]) OR "serous surface papillary"[tiab]
4	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesions*[tiab]
5	#3 AND #4
6	#5 AND (treatment*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR management[tiab] OR treat*[tiab] OR drug*[tiab])
7	#1 OR #2 OR #6
8	(#7) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic review[pt] OR ((systematic review[ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri*[tw]) OR exclusion

#	Suchfrage
	criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw] AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication[tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp] OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND (evidence[tiab] AND based[tiab])))))
9	((#8) AND ("2014/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
10	(#9) NOT retracted publication[ptyp]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 18.01.2019

#	Suchfrage
1	ovarian neoplasms[mh] OR fallopian tube neoplasms[mh] OR peritoneal neoplasms[mh]
2	ovar*[tiab] OR ("fallopian tube"[tiab] OR tubal[tiab]) OR (primary[tiab] AND peritone*[tiab]) OR "serous surface papillary"[tiab]
3	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesions*[tiab]
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	((#6) AND ("2014/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp])
8	(#7) NOT retracted publication[ptyp]

Referenzen

1. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Leitlinienreport zur S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren; Leitlinienreport 2.1 [online]. AWMF-Registernummer: 032/035OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2017. [Zugriff: 23.01.2019]. URL: http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Ovarialkarzinom/Version-2-1/LL_OvCA_OL_Leitlinienreport_2.1.pdf.
2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren; Langversion 2.1 [online]. AWMF-Registernummer: 032/035OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2017. [Zugriff: 23.01.2019]. URL: http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Ovarialkarzinom/Version-2-1/LL_OvCA_OL_Langversion_2.1.pdf.
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren; Langversion 3.01 (Konsultationsfassung) [online]. AWMF-Registernummer: 032/035OL. Oktober 2018. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 23.01.2019]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Ovarialkarzinom/Version_3_2018/LL_Ovarialkarzinom_Langversion_3.01.pdf.
4. **Li J, Zhou L, Chen X, Ba Y.** Addition of bevacizumab to chemotherapy in patients with ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Clin Transl Oncol 2015;17(9):673-683.
5. **Li X, Zhu S, Hong C, Cai H.** Angiogenesis inhibitors for patients with ovarian cancer: a meta-analysis of 12 randomized controlled trials. Curr Med Res Opin 2016;32(3):555-562.
6. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Ovarian cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer; Version 2.2018 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2018. [Zugriff: 24.01.2019]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf.
7. **Ruan G, Ye L, Liu G, An J, Sehouli J, Sun P.** The role of bevacizumab in targeted vascular endothelial growth factor therapy for epithelial ovarian cancer: an updated systematic review and meta-analysis. Onco Targets Ther 2018;11:521-528.
8. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of epithelial ovarian cancer. A national clinical guideline [online]. 10.2018. Edinburgh (GBR): SIGN; 2013. [Zugriff: 22.01.2019]. (SIGN publication; Band 135). URL: https://www.sign.ac.uk/assets/sign135_oct2018.pdf.

9. **Staebler A, Mayr D.** Update der S3-Leitlinie für maligne Ovarialtumoren 2016: Rolle der Pathologie in Diagnostik, Therapie und Nachsorge epithelialer Tumoren. Pathologe 2017;38(4):331-344.
10. **Wu YS, Shui L, Shen D, Chen X.** Bevacizumab combined with chemotherapy for ovarian cancer: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Oncotarget 2017;8(6):10703-10713.