

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## **zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom; Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie; HRD-positiv; Kombination mit Bevacizumab)**

Vom 3. Juni 2021

### **Inhalt**

<b>1. Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Olaparib (Lynparza) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	5
2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	13
2.1.5 Kurzfassung der Bewertung.....	14
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	15
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	15
2.4 Therapiekosten .....	15
<b>3. Bürokratiekosten .....</b>	<b>18</b>
<b>4. Verfahrensablauf .....</b>	<b>18</b>

## **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**

Der Wirkstoff Olaparib (Lynparza) wurde am 1. Juni 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 3. November 2020 hat Olaparib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 30. November 2020, 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 „Lynparza in Kombination mit Bevacizumab wird angewendet für die: Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz

(HRD) assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität.“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. März 2021 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Methoden<sup>1</sup> 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 in Kombination mit Bevacizumab wird angewendet für die:

Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 03.06.2021):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben; Erkrankung assoziiert mit homologer Rekombinations-Defizienz (definiert durch entweder eine BRCA1/2 Mutation und/oder genomische Instabilität); Erhaltungstherapie;

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Olaparib in Kombination mit Bevacizumab:

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- Die Fortführung der mit der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab.

#### 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.
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, Niraparib, Olaparib, Paclitaxel, Treosulfan und Melphalan.

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

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor:

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

Olaparib: Beschluss vom 16. Januar 2020

Niraparib: Beschluss vom 20. Mai 2021

zu 4. Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

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 des fortgeschrittenen high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms mit Tumoren mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität) nach vorheriger platinbasierter Erstlinien-Chemotherapie nur eine limitierte Evidenz vor.

Konkret spricht die nationale S3-Leitlinie<sup>2</sup> zur Primärbehandlung von Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet eine starke Empfehlung für eine Erstlinienchemotherapie aus. Bezüglich möglicher chemotherapeutischer Erhaltungstherapien wird in den Leitlinien weiterhin ausgeführt, 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 diesem Fall wird gemäß der Fachinformation zu Bevacizumab eine Bevacizumab-Monotherapie im Anschluss an die Bevacizumab-haltige Primärtherapie angewendet.

Des Weiteren steht der PARP-Inhibitor Olaparib als Monotherapie zur Verfügung, der zur Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen, BRCA1/2-mutierten high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms (mit Ansprechen nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie) zugelassen ist. Mit Beschluss vom 16. Januar 2020 stellte der G-BA in der Nutzenbewertung zu Olaparib in diesem Anwendungsgebiet keinen Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten fest. Der Beschluss wurde bis zum 1. April 2024 befristet. Der therapeutische Stellenwert von Olaparib ist derzeit noch nicht abschließend beurteilbar.

Zudem wurde am 27. Oktober 2020 der PARP-Inhibitor Niraparib zur Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen epithelialen high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder primären Peritonealkarzinoms (mit Ansprechen nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie) zugelassen. Mit Beschluss vom 20. Mai 2021 stellte der G-BA vor dem Hintergrund, dass zur Nutzenbewertung keine vollständigen Studiendaten vorlagen, in diesem Anwendungsgebiet keinen Zusatznutzen von Niraparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest. Niraparib kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie derzeit nicht in Betracht.

Gemäß vorliegendem Anwendungsgebiet wird Olaparib in Kombination mit Bevacizumab bei Patientinnen mit Ansprechen (vollständig oder partiell) nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab angewendet. Für diese spezifische Situation legt der G-BA die Fortführung der mit der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie 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 in Kombination mit Bevacizumab wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab gegenüber Bevacizumab ist nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie PAOLA-1 vorgelegt.

---

<sup>2</sup> Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren; Langversion 4.0 [online]. AWMF-Registernummer: 032/035OL.

PAOLA-1 ist eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie, in der Olaparib in Kombination mit Bevacizumab mit Bevacizumab verglichen wird. In die derzeit noch laufende Studie, die im Juli 2015 startete, wurden erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III – IV) high-grade serösem oder endometrioidem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom und / oder primärem Peritonealkarzinom, die nach einer platin- / taxanbasierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) zeigten, eingeschlossen. Der Einschluss der Patientinnen erfolgte dabei unabhängig vom Status des Tumors hinsichtlich der homologen Rekombinationsdefizienz (HRD-Status). Die Patientinnen sollten während der Erstlinientherapie mindestens 6 Zyklen einer platin- / taxanbasierten Chemotherapie erhalten haben, von denen mindestens die letzten 3 Zyklen in Kombination mit Bevacizumab gegeben wurden. Während der Erstlinientherapie und bis zur Randomisierung durfte bei den Patientinnen kein Anzeichen einer Progression der Grunderkrankung vorliegen.

Weiterhin sollten die Patientinnen zum Einschluss einen Leistungsstatus nach dem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 vorweisen. Nebenwirkungen aus der vorangegangenen Chemotherapie mussten auf einen Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Event (CTCAE)-Grad  $\leq 1$  abgeklungen sein.

Die 806 eingeschlossenen Patientinnen wurden 2:1 in den Interventionsarm (Olaparib + Bevacizumab) und in den Vergleichsarm (Bevacizumab) randomisiert, wobei nach Mutationsstatus der Tumor-BRCA-Gene (tBRCA) (mutiert vs. nicht mutiert) und nach Ergebnis der Erstlinientherapie stratifiziert wurde. Letzteres Stratifikationsmerkmal wurde in 4 Ausprägungen unterschieden: Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation (NED [PDS]), Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Intervalloperation (NED / CR [IDS]), Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Chemotherapie (NED / CR [Chemo]) sowie Patientinnen mit partiellem Ansprechen (PR).

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind entsprechend zugelassenem Anwendungsgebiet von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab diejenigen Patientinnen einer Teilpopulation der Studie PAOLA-1 relevant, deren Tumor mit einem positiven HRD-Status assoziiert ist. Ein positiver HRD-Status ist dabei durch eine BRCA1/2-Mutation und / oder eine genomische Instabilität definiert. In PAOLA-1 wurde in Gewebeproben aller Patientinnen mittels Myriad MyChoice HRD plus Assay der Genomic Instability Score (GIS) ermittelt. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Dossier zur Nutzenbewertung Auswertungen einer Teilpopulation mit einem positiven HRD-Status vorgelegt, wobei dieser als eine genomische Instabilität mit einem GIS  $\geq 42$  und / oder eine pathogenen BRCA-Mutation im Tumor definiert war. Diese Teilpopulation umfasst 387 Patientinnen (N=255 im Interventionsarm; N=132 im Vergleichsarm) und wird für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Die Behandlung mit der Studienmedikation sollte für bis zu 2 Jahre, bis zur Krankheitsprogression oder dem Abbruch aus anderen Gründen, z.B. aufgrund von UE oder der Patientenentscheidung, erfolgen. Die Behandlung konnte auch über die vorgesehenen 2 Jahre oder bei Krankheitsprogression so lange fortgesetzt werden, wie die Patientinnen nach Einschätzung des Studienarztes einen klinischen Nutzen hatten. Nach Beendigung der Studienmedikation lagen laut Studienprotokoll keine Vorgaben hinsichtlich der Folgetherapien vor.

Bezüglich der operativen Vortherapie beträgt in der relevanten Teilpopulation der Studie PAOLA-1 der Anteil an Patientinnen mit einer Primäroperation (PDS) ca. 58 %, während der Anteil an Patientinnen mit einer Intervalloperation (IDS) ca. 37 % ausmacht. Keine vorherige Operation haben ca. 5 % der Patientinnen erhalten. Wie auch aus den im Stellungnahmeverfahren zur vorliegenden Nutzenbewertung vorgebrachten Einschätzungen der Stellungnehmer hervorgeht, wird im deutschen Versorgungskontext die Primäroperation mit dem Ziel einer frühzeitigen maximalen Reduktion von Tumorgewebe (Debulking) gegenüber der Intervalloperation deutlich präferiert. Somit ist verglichen mit der beschriebenen

Teilpopulation von PAOLA-1 in Deutschland von einem relevant höheren Anteil an Patientinnen mit Primäroperation auszugehen.

PAOLA-1 wird in 137 Studienzentren in Asien und Europa durchgeführt.

Für die Nutzenbewertung wurde der Datenschnitt 22. März 2020 vorgelegt, welcher der a priori geplanten Interimsanalyse für das Gesamtüberleben entspricht. Diese Analyse war zeitgleich mit der finalen Analyse des PFS2 geplant, welche nach 411 Ereignissen für des PFS oder spätestens 1 Jahr nach der finalen PFS-Analyse (vom 22. März 2019) vorgesehen war. Die Ergebnisse dieses Datenschnitts vom 22. März 2020 werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Die finale Analyse des Gesamtüberlebens ist ab einer Datenreife von ca. 60 % oder spätestens 3 Jahre nach der finalen Analyse des PFS vorgesehen.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

Das Gesamtüberleben ist in der Studie PAOLA-1 als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, definiert.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich bezogen auf die bewertungsrelevante Teilpopulation (mit positivem HRD-Status) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Es liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Ergebnis der Erstlinientherapie“ für das Gesamtüberleben vor. Da bei einer zusammengefassten Betrachtung der Subgruppen der Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation (NED [PDS]) und der Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Chemotherapie (NED / CR [Chemo]) einerseits sowie der Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Intervalloperation (NED / CR [IDS]) und der Patientinnen mit partiellem Ansprechen (PR) andererseits jeweils eine homologe Datenlage vorliegt, werden die jeweiligen Ergebnisse aus einer entsprechenden Metaanalyse für diese zusammengefassten Subgruppen betrachtet. Demnach ergibt sich für erstere Patientinnen (NED [PDS] und NED / CR [Chemo]) ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab. Für letztere Patientinnen (NED / CR [IDS] und PR) hingegen zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei der Interpretation dieses Ergebnisses fallen folgende, relevante Unsicherheiten ins Gewicht.

Zum einen liegt insgesamt in der bewertungsrelevanten Teilpopulation sowie in den betrachteten Subgruppen nur eine geringe Anzahl an Ereignissen vor. Das mediane Überleben wurde noch nicht erreicht, finale Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen aus.

Zum anderen erscheint die klinische Relevanz der beschriebenen Subgruppen insbesondere vor dem Hintergrund der im vorliegenden Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Einschätzungen klinischer Experten unsicher. Diesbezüglich erschwere auch das Fehlen eindeutiger Daten bezüglich der prognostischen und prädiktiven Relevanz des Ergebnisses des Intervall-Debulking aus deutschen Zentren eine abschließende Einordnung der klinischen Relevanz der beschriebenen Subgruppen-Merkmale. Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der methodischen Verlässlichkeit der Abgrenzbarkeit der jeweiligen Patientengruppen. Laut klinischen Experten ist nach erfolgter Debulking-Operation von einer Ungenauigkeit bezüglich der Unterscheidung zwischen Narbengewebe und Resttumor auf Basis bildgebender Verfahren auszugehen. In diesem Zusammenhang wird laut klinischen Experten der Remissionsstatus derzeit nicht als prädiktiver Faktor herangezogen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird kein Zusatznutzen festgestellt. Vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten wird die bestehende Datenlage zur beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal „Ergebnis der Erstlinientherapie“ als nicht hinreichend angesehen, um mit der erforderlichen Sicherheit entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen in der Gesamtbewertung abzuleiten.

### Morbidität

#### *Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1)*

Das PFS1 stellt den primären Endpunkt der Studie PAOLA-1 dar. Es ist operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur objektiven Krankheitsprogression nach modifizierten RECIST-Kriterien Version 1.1 oder Tod jeglicher Ursache. Unter Olaparib in Kombination mit Bevacizumab ist das PFS1 im Vergleich zu Bevacizumab statistisch signifikant verlängert.

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-Leitlinie 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 PAOLA-1 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten Krankheitsprogression (Beurteilung mittels jeweiliger Routinemethode (beinhaltet bildgebende Verfahren), CA-125<sup>3</sup>-Messung oder Progress anhand von Symptomen) oder Tod jeglicher Ursache.

Unter Olaparib in Kombination mit Bevacizumab ist das PFS2 im Vergleich zu Bevacizumab statistisch signifikant verlängert.

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)). Es liegen keine Informationen dazu vor, bei welchem Anteil der Patientinnen ein symptomatischer Progress als Grund für die Diagnose angegeben wurde. 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*

---

<sup>3</sup> Cancer Antigen - 125



Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt im Dossier Endpunkte zum Komplex „Rezidive“ und legt dabei basierend auf einer Teilpopulation Ergebnisse zu Rezidivraten und dem Rezidivfreien Überleben (RFS) vor.

Die Auswertungen basieren auf Erhebungen zu einer Teilpopulation derjenigen Patientinnen, die bei Randomisierung ein vollständiges Ansprechen nach der Primärtherapie aus Operation und platinbasierter Chemotherapie zeigten. Das vollständige Ansprechen war dabei als das Nicht-Vorliegen von Ziel- oder nicht-Ziel-Läsionen (bestimmt durch eine radiologische Untersuchung) definiert. Somit waren von dieser Teilpopulation die Subgruppen NED [PDS], NED/CR [IDS] und NED/CR [Chemo] umfasst, welche einen Anteil von ca. 81 % der Patientinnen mit positivem HRD-Status ausmachen.

Bezüglich der Operationalisierung legt der pharmazeutische Unternehmer die Information vor, dass die Operationalisierung des RFS der des PFS entsprach. Demnach wurden modifizierte RECIST-Kriterien Version 1.1 herangezogen, welche die Beurteilung einer Progression aufgrund neuer Läsionen bei Patientinnen ohne Tumornachweis zu Baseline ermöglichten. Die Rezidivrate war definiert als der Anteil der Patientinnen mit einem Rezidiv oder Tod. Der pharmazeutische Unternehmer geht hierbei 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<sup>4,5</sup> zeigen selbst nach komplettem klinischen oder pathologisch komplettem Ansprechen eine hohe Rate an Rezidiven nach einer platinhaltigen Erstlinienchemotherapie. Auch die Ergebnisse der Studie PAOLA-1 weisen eine hohe Rezidivrate von etwa 76 % nach ca. 4,5 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 hervor, dass es derzeit nicht abschließend beurteilbar ist, inwieweit im vorliegenden Anwendungsgebiet auch durch den Einsatz von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab in der Erhaltungstherapie eine kurative Situation entstehen könnte.

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

### *Symptomatik*

Die Symptomatik wird in der Studie PAOLA-1 mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie des krankheitsspezifischen Zusatzmoduls für das Ovarialkarzinom EORTC QLQ-OV28 erhoben. Die Erhebung erfolgt in der Studie regelmäßig (alle 12 Wochen) für 2 Jahre bis zum Datenschnitt der primären Analyse und bei Beendigung der Studienmedikation. Nach der Progression der Erkrankung erfolgt die Erhebung alle 12 Wochen.

Für EORTC QLQ-C30 und –OV28 legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung Responderanalysen für die Zeit bis Verschlechterung (definiert als Anstieg des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert) vor.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzliche Responderanalysen zu EORTC QLQ-C30 und

---

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

<sup>5</sup> 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.

EORTC QLQ-OV28 unter Verwendung einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite vorgelegt.

Da für EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OV28 die Auswertung mit einer Responseschwelle von 10 Punkten jedoch eine hinreichende Annäherung an eine Auswertung mit einer Responseschwelle von 15 % (15 Punkte) darstellt, werden die im Dossier zur Nutzenbewertung vorgelegten Analysen für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Anhand dieser Auswertungen zeigt sich für die Endpunkte „Schlaflosigkeit“, „hormonelle Symptome“ sowie „Nebenwirkungen der Chemotherapie“ ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab. Für die Endpunkte „Übelkeit und Erbrechen“ sowie „Appetitverlust“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse liegt hinsichtlich der Symptomatik kein überwiegender Vor- oder Nachteil vor.

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)*

Der allgemeine Gesundheitszustand wird mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D erhoben. Die Erhebung erfolgt in der Studie regelmäßig (alle 12 Wochen) für 2 Jahre bis zum Datenschnitt der primären Analyse und bei Beendigung der Studienmedikation. Nach der Progression der Erkrankung erfolgt die Erhebung alle 12 Wochen.

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für die Zeit bis Verschlechterung um  $\geq 7$  bzw. 10 Punkte des VAS-Scores gegenüber dem Ausgangswert und stetige Auswertungen (Analysen von Mittelwertunterschieden) vor.

In der Dossierbewertung des IQWiG werden die Analysen von Mittelwertunterschieden herangezogen. Zusätzlich wurden die Responderanalysen im Anhang der Dossierbewertung dargestellt. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist hinsichtlich der Mittelwertdifferenz nicht statistisch signifikant.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzliche Responderanalysen unter Verwendung einer Responseschwelle von  $\geq 15$  Punkten vorgelegt.

Die der Herleitung der Minimal Important Difference (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 zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.

Hierbei zeigen sich für die drei Responsekriterien ( $\geq 7$ ,  $\geq 10$  und  $\geq 15$  Punkte) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Somit liegt hinsichtlich des Gesundheitszustands weder ein Vorteil noch ein Nachteil vor.

#### Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie PAOLA-1 mittels der Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie mittels Skalen des krankheitsspezifischen Zusatzmoduls für das Ovarialkarzinom EORTC QLQ-OV28 erhoben. Die Erhebung erfolgt in der Studie regelmäßig (alle 12 Wochen) für 2 Jahre bis zum Datenschnitt der primären Analyse und bei Beendigung der Studienmedikation. Nach der Progression der Erkrankung erfolgt die Erhebung alle 12 Wochen.

Für EORTC QLQ-C30 und –OV28 legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung Responderanalysen für die Zeit bis Verschlechterung (definiert als Abnahme (für EORTC QLQ-C30) bzw. Anstieg (für EORTC QLQ-OV28) des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert) vor.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzliche Responderanalysen zu EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OV28 unter Verwendung einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite vorgelegt.

Da für EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OV28 die Auswertung mit einer Responseschwelle von 10 Punkten jedoch eine hinreichende Annäherung an eine Auswertung mit einer Responseschwelle von 15 % (15 Punkte) darstellt, werden die im Dossier zur Nutzenbewertung vorgelegten Analysen für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Für den Endpunkt „Globaler Gesundheitszustand“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Jedoch zeigt sich für diesen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“, wonach sich für Patientinnen  $\geq 65$  Jahre ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab ergibt, während für Patientinnen  $< 65$  Jahre kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorliegt.

Für den Endpunkt „Einstellung bezüglich Krankheit / Behandlung“ liegt ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Für diesen Endpunkt zeigt sich jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Ergebnis der Erstlinientherapie“. Demnach ergibt sich für Patientinnen der Subgruppe NED / CR [IDS] ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab. Für Patientinnen der Subgruppen NED [PDS], NED / CR [Chemo] sowie PR liegt kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Für alle weiteren Endpunkte zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse liegen bezogen auf die bewertungsrelevante Teilpopulation hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine relevanten Unterschiede vor.

## Nebenwirkungen

### *Unerwünschte Ereignisse (UE)*

Die Erhebung der UE erfolgt bis 30 Tage nach Behandlungsende.

### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*

Die Erhebung der SUE erfolgt bis 30 Tage nach Behandlungsende.

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### *Schwere UE (CTCAE Grad $\geq 3$ )*

Die Erhebung der schweren UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) erfolgt bis 30 Tage nach Behandlungsende.

Für die schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Abbruch wegen UE*

Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund eines UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab.

#### *Spezifische UE*

Für ausgewählte spezifische UE erfolgt in der Studie PAOLA-1 eine Erhebung bis zum Tod oder bis zur finalen Analyse. Für alle in der vorliegenden Bewertung betrachteten spezifischen UE gilt diese genannte verlängerte Erhebungsdauer.

Es ergibt sich für Olaparib in Kombination mit Bevacizumab ein statistisch signifikanter Nachteil gegenüber Bevacizumab hinsichtlich des spezifischen UE Übelkeit (PT) sowie der spezifischen schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) Anämie (PT) und Fatigue und Asthenie (PT). Für das spezifische schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) Hypertonie (PT) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Olaparib in Kombination mit Bevacizumab.

Angesichts des Hinweises in der Dossierbewertung des IQWiG auf die zusammengefasste Auswertung der spezifischen UE myelodysplastisches Syndrom (MDS) und akute myeloische Leukämie (AML) im Dossier wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzliche separate Auswertungen zu den spezifischen UE MDS sowie AML vorgelegt.

Weder die zusammengefasste Auswertung im Rahmen des Endpunkts MDS und AML (PT) noch die separaten Auswertungen der beiden Endpunkte MDS sowie AML zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtschau zeigt sich bei den Nebenwirkungen hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende UE und schwere unerwünschte Ereignissen (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Beim Endpunkt Abbruch wegen UE liegt ein Nachteil von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE überwiegend negative Effekte von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab.

#### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab liegen aus der doppelblinden, randomisierten kontrollierten Studie PAOLA-1 Ergebnisse im Vergleich zu Bevacizumab zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand), Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigen die vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben bezogen auf die bewertungsrelevante Teilpopulation (mit positivem HRD-Status) keinen statistisch signifikanten Unterschied. Finale Analysen aus der Studie PAOLA-1 zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen aus. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird kein Zusatznutzen festgestellt.

Für die Endpunkte der Kategorie Morbidität ergeben sich für die Behandlung mit Olaparib in Kombination mit Bevacizumab hinsichtlich der Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-OV28) sowohl positive Effekte hinsichtlich der Endpunkte Schlaflosigkeit, hormonelle Symptome sowie Nebenwirkungen der Chemotherapie als auch negative Effekte hinsichtlich der Endpunkte Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitverlust. Hinsichtlich der Symptomatik liegt in der Gesamtbetrachtung somit kein überwiegender Vor-

oder Nachteil vor. Für den Endpunkt allgemeiner Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-OV28) zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Olaparib in Kombination mit Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende UE und schwere unerwünschte Ereignissen (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Beim Endpunkt Abbruch wegen UE liegt ein Nachteil von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE überwiegend negative Effekte von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab.

Der Nachteil bei den Nebenwirkungen erreicht unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz angesichts der Tatsache, dass sich moderate Nachteile nur bei dem Endpunkt Abbruch wegen UE sowie im Detail bei den spezifischen UE gezeigt haben, jedoch nicht ein Ausmaß, das in der Gesamtbewertung einen geringeren Nutzen rechtfertigen würde.

In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab gegenüber Bevacizumab nicht belegt ist.

#### **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 vorliegende Bewertung aus der Studie PAOLA-1 zur Verfügung stehenden Daten zum Gesamtüberleben sind vorläufig mit einer geringen Anzahl an Ereignissen zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts. Die finalen Ergebnisse aus der derzeit noch laufenden Studie stehen noch aus.

Vor diesem 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 PAOLA-1 in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V.

Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. Oktober 2022 als angemessen erachtet.

##### Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die für März 2022 erwarteten Ergebnisse aus der finalen Analyse zum Gesamtüberleben sowie zu allen weiteren patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der Studie PAOLA-1 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 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel 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 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 das Arzneimittel Olaparib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 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 in Kombination mit Bevacizumab wird angewendet für die:

Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde die Fortführung der mit der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Ergebnisse aus der doppelblinden, randomisierten kontrollierten Studie PAOLA-1 vor, in der Olaparib in Kombination mit Bevacizumab mit Bevacizumab verglichen wird. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist die Teilpopulation relevant, deren Tumor mit einem positiven HRD-Status assoziiert ist.

In der Kategorie Mortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Finale Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen aus.

In der Kategorie Morbidität (Symptomatik) liegt kein überwiegender Vor- oder Nachteil vor. Für den allgemeinen Gesundheitszustand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich keine relevanten Unterschiede.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich beim Endpunkt Abbruch wegen UE ein Nachteil von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE überwiegend negative Effekte. Der Nachteil bei den Nebenwirkungen erreicht unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz jedoch nicht ein Ausmaß, das in der Gesamtbewertung einen geringeren Nutzen rechtfertigen würde.

Im Ergebnis stellt der G-BA fest, dass ein Zusatznutzen von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab gegenüber Bevacizumab nicht belegt ist.

Der Beschluss ist bis zum 1. Oktober 2022 befristet.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde, wobei auf die Berücksichtigung einer Teststrategie bezüglich des HRD-Status verzichtet wird, da die Anzahl der Patientinnen relevant ist, welche für die Behandlung mit Olaparib gemäß Zulassung infrage kommen, unabhängig vom Anteil getesteter Patientinnen. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass Unsicherheiten bezüglich des Anteilswertes eines positiven HRD-Status bestehen. Zudem könnte sich die Anzahl der Patientinnen erhöhen, wenn alle Patientinnen, die für eine platinbasierte Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab infrage kommen, berücksichtigt werden.

## **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: 2. März 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Olaparib soll durch in der Therapie von Patientinnen 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 und Bevacizumab zur Erstlinien-Erhaltungstherapie des epithelialen Ovarialkarzinoms (epithelial ovarian cancer, EOC), Eileiterkarzinoms (fallopian tube cancer, FTC) oder primären Peritonealkarzinoms (primary peritoneal cancer, PPC) begonnen wird, muss eine schädigende oder vermutet schädigende BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität bei den Patientinnen bestätigt sein, bestimmt mittels einer validierten Testmethode.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Mai 2021).

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:

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

Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Es werden die Kosten für das erste Jahr dargestellt.

Die Gabe von Bevacizumab ist auf einen maximalen Zeitraum von 15 Monaten beschränkt (inklusive der Gaben in Kombination mit einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie). In 15 Monaten sind insgesamt 21,7 Zyklen alle drei Wochen möglich. Abzüglich der 6 Zyklen, die gemäß Fachinformation von Bevacizumab zusammen mit der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie erfolgen, verbleiben in der vorliegenden Therapiesituation noch 15,7 Zyklen Bevacizumab in Kombination mit Olaparib. Ausschließlich diese werden für die Berechnung der Jahrestherapiekosten herangezogen.

Da die Gabe von Olaparib auf maximal 2 Jahre begrenzt ist, wird für diesen Wirkstoff eine Einnahme von 365 Tagen zugrunde gelegt.

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
Bevacizumab	1 x alle 21 Tage	15,7	1	15,7
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bevacizumab	1 x alle 21 Tage	15,7	1	15,7

#### Verbrauch:

Der Wirkstoff Bevacizumab wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert. Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Unter Berücksichtigung des Anwendungsgebiets wird für die Berechnung des Verbrauchs ein durchschnittliches Körpergewicht erwachsener Frauen herangezogen (68,7 kg).<sup>6</sup>

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Zyklus zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere verfügbare Dosis aufgerundet.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					

<sup>6</sup> Mikrozensus (2017): Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung: [https://www.gbe-bund.de/gbe10/pkg\\_isgbe5.prc\\_isgbe?p\\_uid=gast&p\\_aid=0&p\\_sprache=D](https://www.gbe-bund.de/gbe10/pkg_isgbe5.prc_isgbe?p_uid=gast&p_aid=0&p_sprache=D) (Zugriff 16.04.2021).



Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Olaparib	300 mg	600 mg	4 x 150 mg	365	1.460 x 150 mg
Bevacizumab	15 mg/ kg KG = 1030,50 mg	1030,50 mg	2 x 400 mg + 3 x 100 mg	15,7	31,4 x 400 mg + 47,1 x 100 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Bevacizumab	15 mg/ kg KG = 1030,50 mg	1030,50 mg	2 x 400 mg + 3 x 100 mg	15,7	31,4 x 400 mg + 47,1 x 100 mg

### Kosten:

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

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Olaparib 150 mg	112 FTA	5.616,98 €	1,77 €	317,51 €	5.297,70 €
Bevacizumab 400 mg	1 IFK	1.553,06 €	1,77 €	85,42 €	1.465,87 €
Bevacizumab 100 mg	1 IFK	396,75 €	1,77 €	21,35 €	373,63 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Bevacizumab 400 mg	1 IFK	1.553,06 €	1,77 €	85,42 €	1.465,87 €
Bevacizumab 100 mg	1 IFK	396,75 €	1,77 €	21,35 €	373,63 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat, FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2021

### 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.

### Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### **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 10. Dezember 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 30. November 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Olaparib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. November 2020 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 10. März 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. März 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche

Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. April 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 27. April 2021 statt.

Mit Schreiben vom 28. April 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 12. Mai 2021 übermittelt.

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 26. Mai 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. Juni 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	10. Dezember 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	20. April 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. April 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	4. Mai 2021 18. Mai 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. Mai 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. Juni 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 3. Juni 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken