



Zusammenfassende Dokumentation

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

Olaparib

Vom 3. Juni 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	14
4.	Verfahrensablauf.....	14
5.	Beschluss	16
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
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.....	39

5.1	Stellungnahme: AstraZeneca GmbH	39
5.2	Stellungnahme: Servier Deutschland GmbH.....	59
5.3	Stellungnahme: Seagen.....	66
5.4	Stellungnahme: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	76
5.5	Stellungnahme: DGHO, DGVS, AIO	80
5.6	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	96
D.	Anlagen.....	103
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	103
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	118

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

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

Am 3. Juli 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.

Am 4. Juni 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Zusammenlegung der Bewertungsverfahren von Olaparib nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt. In seiner Sitzung am 2. Juli 2020 hat der G-BA dem Antrag auf Zusammenlegung zugestimmt.

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 03.07.2021):

„siehe zugelassenes Anwendungsgebiet“

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Beobachtendes Abwarten

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.

Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas die Wirkstoffe 5-Fluorouracil, Erlotinib, Gemcitabin, liposomales Irinotecan, Mitomycin und Nab-Paclitaxel, jedoch keine Arzneimittel spezifisch für die Erhaltungstherapie des Pankreaskarzinoms zur Verfügung. Zudem ist Folinsäure (Leucovorin) in Kombination mit 5-Fluorouracil zugelassen.

Die Zulassung von Erlotinib und Nab-Paclitaxel bezieht sich jeweils auf eine Kombinationstherapie mit Gemcitabin. Liposomales Irinotecan ist als Kombinationstherapie mit 5-Fluorouracil und Leucovorin zugelassen.

zu 2.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

zu 3.

Für das geplante Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor.

zu 4.

Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Grundsätzlich ist die Behandlung des metastasierten Adenokarzinoms des Pankreas palliativ, sodass sich keine kurativen Therapieansätze ergeben. Hinsichtlich einer platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie, beispielsweise in Form des FOLFIRINOX-Schemas (5-Fluorouracil, Folinsäure, Irinotecan und Oxaliplatin), wird diese in allen vorliegenden Leitlinien ausschließlich für Patienten mit einem günstigen Risikoprofil (unter anderem ECOG PS 0-1, Alter \leq 75 Jahre, normaler Bilirubinwert) empfohlen. Angaben zur Dauer der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie für Patienten, deren Erkrankung unter der Therapie nicht fortgeschritten ist, sind sehr limitiert. In Abhängigkeit von den Nebenwirkungen und des Ansprechens bestehen unter anderem die Optionen, die Therapie bis zum Tumorprogress (ggf. modifiziert) durchzuführen, zu unterbrechen (Intervalltherapie) oder zu beenden.

Unter diesem Gesichtspunkt wird in dem vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass die Erstlinien-Chemotherapie abgeschlossen bzw. zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung für Olaparib eine Fortführung der Erstlinien-Chemotherapie nicht indiziert ist.

Die Evidenz für die konkrete Behandlungssituation der Erhaltungstherapie für Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas, deren Erkrankung auf einer mindestens 16-wöchigen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie nicht fortgeschritten ist, ist äußerst begrenzt. Systematische Übersichtsarbeiten zur Erhaltungstherapie nach Platin-basierter Erstlinien-Chemotherapie beim metastasierten Adenokarzinom des Pankreas liegen nicht vor. In den Leitlinien finden sich keine bzw. nur sehr limitierte Aussagen, wobei weder eine konkrete Empfehlung für einen Wirkstoff noch generell die Empfehlung für die Durchführung einer Erhaltungstherapie ausgesprochen werden.

Darauf basierend, dass die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Therapie erhalten, stellt das beobachtende Abwarten die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

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

Begründung:

Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der doppelblinden, randomisierten, multizentrischen Studie POLO zum Vergleich von Olaparib mit Placebo zugrunde. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas und gBRCA1- oder / und gBRCA2-Mutation eingeschlossen, die zuvor mit einer mindestens 16-wöchigen, platinhaltigen Erstlinienchemotherapie (ohne Unterbrechung) behandelt wurden und nach Ansicht der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes keine Progression aufwiesen. Der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten sollte einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 entsprechen.

In die Studie POLO wurden 154 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 3:2 entweder einer Behandlung mit Olaparib (92 Patienten) oder Placebo (62 Patienten) zugeteilt.

Die Studienbehandlung wurde entsprechend den Vorgaben der Fachinformation verabreicht und bis zur radiologischen Progression gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1, inakzeptabler Toxizität oder Tod fortgesetzt.

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

Für die Nutzenbewertung wurde der primäre Datenschnitt der Studie Polo (DCO1) vom 15.01.2019 herangezogen. Der präspezifizierte, finale Datenschnitt zum Gesamtüberleben vom 21.07.2020 (DCO2) wurde mit der Stellungnahme durch den pharmazeutischen Unternehmer nachgereicht. Es bleibt unklar, warum der finale Datenschnitt (DCO2) nicht schon im Dossier für die Nutzenbewertung aufbereitet wurde.

Zur Aussagekraft der Studie:

Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential der Studie als insgesamt niedrig eingeschätzt. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotential für alle Endpunkte außer dem Gesamtüberleben und Abbruch wegen UE als hoch eingeschätzt. Die Gründe dafür liegen in den stark abnehmenden Rückläufen der Fragebogen zu den patientenberichteten Endpunkten sowie den unterschiedlich langen Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit eingeschränkt, da nach einem vorzeitigen Abbruch der Therapie aus anderen Gründen (z.B. Progress) kein Abbruch wegen UEs mehr erfolgen kann (konkurrierendes Ereignis).

Unsicherheiten bestehen außerdem durch fehlende Angaben zu den Gründen der Beendigung der Erstlinienchemotherapie der in die Studie POLO eingeschlossenen Patienten. Dadurch bleibt unklar, ob die jeweilige Erstlinienchemotherapie abgeschlossen war oder vorzeitig abgebrochen wurde. Nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse und Empfehlungen sollen Patienten für 6 Monate oder bis zum Progress behandelt werden. In der Studie POLO wurden jedoch 65 % der Patienten \leq 6 Monate mit der Erstlinienchemotherapie behandelt. Insgesamt ist daher fraglich ob die Fortführung der Erstlinienchemotherapie zum Zeitpunkt der Randomisierung tatsächlich, wie gefordert, nicht mehr angezeigt war.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Unter Berücksichtigung der besonders schlechten Prognose der Patienten mit Pankreaskarzinom fällt dem Gesamtüberleben im Anwendungsgebiet aus Sicht des G-BA eine besondere Relevanz zu. Jedoch stellt das Gesamtüberleben in der Studie Polo leider nur einen sekundären Endpunkt dar.

Hinsichtlich der Ergebnisse des Endpunkt Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen vor. Unter Olaparib ist dieses Ereignis bei 41 Patienten (44,6 %) und unter Placebo bei 30 Patienten (48,4%) aufgetreten. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Olaparib somit nicht belegt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) war in der Studie POLO der primäre Endpunkt und definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt der radiologischen Progression gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 oder des Todes. Das PFS war im Olaparib-Arm gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant verlängert.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der Studie POLO über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgte mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Somit erfolgt die Erhebung der Morbidität nicht primär anhand von Krankheitssymptomen, sondern allein auf Basis von asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert sein kann, werden für die weitere Interpretation der PFS-Ergebnisse die vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind diesbezüglich potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird.

Das verlängerte PFS unter Olaparib war in der Studie POLO nicht mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität oder Lebensqualität verbunden, sondern es zeigten sich Nachteile für Olaparib bezüglich der Symptomatik im Endpunkt Übelkeit und Erbrechen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die entsprechenden Endpunkte nur bis 30 Tage nach der Progression erhoben wurden. Um etwaige Auswirkungen einer radiologisch bestimmten Progression auf die Lebensqualität sowie Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich. Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Olaparib statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist. Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

Symptomatik

Die Symptomatik der Patienten wurde in der Studie POLO durch die Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie des für das Pankreaskarzinom spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-PAN26 erhoben. Die Beobachtungszeit betrug hierfür lediglich den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage). Für die Nutzenbewertung wurde jeweils die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung von ≥ 10 Punkten an 2 aufeinanderfolgenden Visiten herangezogen.

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib im Vergleich zu Placebo.

Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie POLO mit Hilfe der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Die Erhebung erfolgte bis 30 Tage nach der letzten Studienmedikation. In den standardisierten Mittelwertsdifferenzen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der Funktionsskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PAN26, operationalisiert als Zeit bis zur bestätigten klinischen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte an 2 aufeinanderfolgenden Visiten, erhoben. Die Erhebung erfolgte bis 30 Tage nach der letzten Studienmedikation.

Insgesamt ergeben sich dabei in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität keine signifikanten Vor- oder Nachteile für Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten für die Gesamtpopulation der Studie.

Es zeigt sich eine Effektmodifikation im Endpunkt Physische Funktion anhand des Merkmals Alter. Für Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib im Vergleich zu Placebo. Für Patienten < 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da die beobachtete Effektmodifikation jedoch nicht abschließend bewertet werden kann, findet diese bei der Bewertung des Zusatznutzens keine Berücksichtigung.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE Gesamt)

In der Studie POLO haben 95,6% der Patienten im Interventionsarm und 93,3% der Patienten im Vergleichsarm ein unerwünschtes Ereignis erfahren. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE

Hinsichtlich der von schwerwiegenden UE betroffenen Patienten zeigt sich in der Ereigniszeitanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)

Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen der Studie Polo vor.

Abbruch wegen UE

In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UE

Für die spezifischen UE myelodysplastisches Syndrom (PT, UE), akute myeloische Leukämie (PT, UE) und Pneumonitis (PT, UE) liegen keine verwertbaren Daten vor.

Für den Endpunkt Appetit vermindert (PT, UE) zeigt sich in den Ereigniszeitanalysen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib im Vergleich zu Placebo. Hierbei liegen mögliche qualitative Überschneidungen mit dem Endpunkt Übelkeit und Erbrechen der Endpunktkategorie Symptomatik vor.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Olaparib als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas haben und deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen Platin-haltigen Behandlung im Rahmen einer Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war, liegen Ergebnisse aus der Studie POLO zum Gesamtüberleben, zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, operationalisiert als Placebo, vor. Für die Nutzenbewertung wird der primäre Datenschnitt (DCO1) herangezogen.

Dem Gesamtüberleben wird im Anwendungsgebiet, aufgrund der besonders schlechten Prognose, eine besondere Bedeutung zugemessen. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied in der Überlebenszeitanalyse zwischen Olaparib und beobachtendem Abwarten vor. Ein Zusatznutzen von Olaparib für das Gesamtüberleben ist somit nicht belegt.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich im Endpunkt Übelkeit und Erbrechen der Symptomatik ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib im Vergleich zu Placebo. Dieser Nachteil wird als relevant bewertet, weshalb hinsichtlich der Morbidität insgesamt ein Nachteil festgestellt wird.

In der Endpunktkategorie Lebensqualität ergeben sich keine signifikanten Vor- oder Nachteile für Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen der Studie Polo vor. Im Detail liegt bei den spezifischen UE für den Endpunkt Appetit vermindert (PT, UE) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib im Vergleich zu Placebo vor. Insgesamt lässt sich bei den Nebenwirkungen weder ein Vor- noch ein Nachteil feststellen.

In der Gesamtschau wird der Nachteil in der Endpunktkategorie Morbidität nicht als derart schwerwiegend beurteilt, als dass dieser insgesamt die Feststellung eines geringeren Nutzens rechtfertigen würde. Somit wird festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten nicht belegt ist.

Unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Olaparib für Patienten mit Pankreas-Karzinom eine relevante Therapieoption darstellen.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde beobachtendes Abwarten vom G-BA bestimmt.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, kontrollierte Studie POLO vor, in der Olaparib mit Placebo verglichen wurden. Es wurden die Ergebnisse für den primären Datenschnitt (DCO1) zum Gesamtüberleben, zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen für die Bewertung herangezogen.

Im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, operationalisiert als Placebo, zeigte sich für die Behandlung mit Olaparib im Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied. Ein Zusatznutzen von Olaparib für das Gesamtüberleben ist somit nicht belegt.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich im Endpunkt Übelkeit und Erbrechen der Symptomatik ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib im Vergleich zu Placebo. Dieser Nachteil wird als relevant bewertet, dies führt jedoch nicht zu einer Herabstufung in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen.

In der Endpunktkategorie Lebensqualität ergeben sich keine signifikanten Vor- oder Nachteile für Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Im Detail liegt bei den spezifischen UE für den Endpunkt Appetit vermindert (PT, UE) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib vor. Insgesamt lässt sich bei den Nebenwirkungen weder ein Vor- noch ein Nachteil feststellen.

In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Olaparib kann im vorliegenden Anwendungsgebiet eine relevante Therapieoption darstellen.

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

ca. 25-75 Patienten

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

Bei den im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen handelt es sich insgesamt um eine Unterschätzung. Um dieser Unterschätzung entgegen zu wirken wurden zwei Berechnungsschritte verändert und die Patientenzahlen für den vorliegenden Beschluss neu berechnet.

Dabei wurde Schritt 2 der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten Berechnung zur Bestimmung der Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas angepasst. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde ein Anteilswert von 95% für das Adenokarzinom veranschlagt. Die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogene Publikation von

Hermann & Kraywinkel² sind geringere Anteilswerte für duktale Adenokarzinome und unspezifische / sonstige Adenokarzinome zu entnehmen, die in der Summe bei 72,2 % (Frauen) bzw. 75,2 % (Männer) liegen. Gewichtet man diese mit den geschlechterspezifischen Inzidenzraten (Frauen: 23,48; Männer: 25,65) ergibt sich eine Anteilswert von 74%. Daher wurde hier für die untere Grenze der Anteilswert von 74% herangezogen und nur für die obere Grenze die vom pharmazeutischen Unternehmer berechneten 95%.

Außerdem wurde Schritt 6 des pharmazeutischen Unternehmers, zur Bestimmung der auf die gBRCA-Mutation getesteten Patienten in der neuen Berechnung nicht berücksichtigt, da hier eine Testrate allgemein nicht zu veranschlagen ist, da die GKV-Zielpopulation auch Patienten umfasst, deren vorhandene gBRCA1/2-Mutation bisher noch nicht nachgewiesen wurde.

Weitere Unsicherheiten bleiben bestehen, da nur die Inzidenz der Erkrankung herangezogen wurde und prävalente Patienten insgesamt unberücksichtigt bleiben.

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: 15.Mai 2021)

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 Pankreaskarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

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 (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.

2 Hermann S, Kraywinkel K. Epidemiologie des Pankreaskarzinoms in Deutschland. Der Onkologe 2019; 25(8): 647-652

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 (Apothekennabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Olaparib	112 FTA	5.616,98 €	1,77 €	317,51 €	5.297,70 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Tabax: 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 regelmäßig 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. regelmäßige 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 regelmäßigen Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, werden keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. November 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

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

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. Dezember 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 11. 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 26. April 2021 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 26. Mai 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. November 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	20. April 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	26. April 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
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. Mai 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 3. Mai 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Vom 3. Mai 2021

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

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

Olaparib

Beschluss vom: 3. Mai 2021

In Kraft getreten am: 3. Mai 2021

BAnz AT 13.08.2021 B2

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

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

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

„siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung“

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:³

³ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A120-115) sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

Mortalität

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

Morbidität

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

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

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

Nebenwirkungen

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

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

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

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

Patientenpopulation

ca. 75-95 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Lynparza (Wirkstoff: Olaparib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Mai 2021)

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

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

Berlin, den 3. Mai 2021

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, 13. August 2021
BANz AT 13.08.2021 B2
Seite 1 von 5

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Olaparib
(neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Pankreas,
BRCA1/2-Mutationen, Erhaltungstherapie)**

Vom 3. Juni 2021

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

I.

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

Olaparib

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

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

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

„siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung“

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↓	Nachteile im Endpunkt Übelkeit und Erbrechen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

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



Studie POLO: randomisierte, doppelblinde und multizentrische Studie zum Vergleich von Olaparib mit Placebo. Ergebnisse aus Datenschnitt vom 15. Januar 2019 (DCO1).

Mortalität

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

Morbidität**Progressionsfreies Überleben (PFS)^f**

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

Symptomatik**EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung^e)**

Fatigue	89	12,0 [4,6; n. e.] 37 (41,6)	58	n. e. 17 (29,3)	1,36 [0,79; 2,36]; 0,267
Übelkeit und Erbrechen	89	n. e. 35 (39,3)	58	n. e. 8 (13,8)	2,60 [1,42; 4,77]; 0,002
Schmerzen	89	7,4 [3,7; 14,1] 42 (47,2)	58	4,6 [2,9; 6,0] 30 (51,7)	0,69 [0,42; 1,13]; 0,144
Dyspnoe	89	n. e. 20 (22,5)	58	n. e. 7 (12,1)	1,54 [0,70; 3,39]; 0,284
Schlaflosigkeit	89	n. e. 24 (27,0)	58	12,1 [5,7; n. e.] 16 (27,6)	0,73 [0,38; 1,42]; 0,351
Appetitverlust	89	n. e. 28 (31,5)	58	n. e. 9 (15,5)	1,74 [0,89; 3,40]; 0,103
Verstopfung	89	n. e. 25 (28,1)	58	20,3 [12,5; n. e.] 8 (13,8)	1,77 [0,87; 3,59]; 0,112
Diarrhö	89	30,4 [30,4; n. e.] 14 (15,7)	57	n. e. 6 (10,5)	1,10 [0,42; 2,90]; 0,840

EORTC QLQ-PAN26 (Symptomskalen, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung^e)

pankreatische Schmerzen	88	13,0 [7,4; n. e.] 33 (37,5)	58	6,0 [4,6; n. e.] 23 (39,7)	0,70 [0,40; 1,23]; 0,214
Verdauungseinschränkungen	88	n. e. 27 (30,7)	58	n. e. 11 (19,0)	1,32 [0,68; 2,58]; 0,413
veränderte Stuhlgewohnheiten	88	n. e. 18 (20,5)	58	n. e. 7 (12,1)	1,43 [0,63; 3,26]; 0,391
hepatische Symptome	88	22,1 [16,6; n. e.] 19 (21,6)	58	n. e. 10 (17,2)	0,82 [0,37; 1,84]; 0,628
Blähgefühl	88	15,7 [10,4; n. e.] 29 (33,0)	58	12,1 [5,6; n. e.] 18 (31,0)	0,91 [0,50; 1,66]; 0,760
Verdauungsstörung	88	n. e. 19 (21,6)	58	n. e. 10 (17,2)	1,03 [0,48; 2,21]; 0,946
Flatulenz	88	n. e. 22 (25,0)	58	n. e. 10 (17,2)	1,29 [0,63; 2,66]; 0,483



Endpunkt	Olaparib		Placebo		Olaparib vs. Placebo HR [95 %-KI]; p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gewichtsverlust	88	n. e. 14 (15,9)	58	n. e. 3 (5,2)	2,11 [0,76; 5,85]; 0,153
Muskelschwäche an Armen und Beinen	88	n. e. 20 (22,7)	58	n. e. 7 (12,1)	1,59 [0,73; 3,50]; 0,245
Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen	87	n. e. 20 (23,0)	57	n. e. 8 (14,0)	1,47 [0,68; 3,17]; 0,325
Mundtrockenheit	88	n. e. 13 (14,8)	58	n. e. 12 (20,7)	0,55 [0,24; 1,25]; 0,154
veränderter Geschmackssinn	87	n. e. 8 (9,2)	58	n. e. 3 (5,2)	1,37 [0,39; 4,82]; 0,624

Endpunkt	Olaparib			Placebo			Olaparib vs. Placebo MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^h	Werte Studienbeginn MW(SD)	Änderung bis Zyklus 6 MW(SE) ⁱ	N ^h	Werte Studienbeginn MW(SD)	Änderung bis Zyklus 6 MW(SE) ⁱ	
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS ^k	84	75,90 (15,89)	-0,65 (1,07)	53	77,50 (18,16)	-1,01 (1,47)	0,37 [-3,23; 3,96]; 0,840

Endpunkt	Olaparib		Placebo		Olaparib vs. Placebo HR [95 %-KI]; p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen; Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ⁹)					
globaler Gesundheitsstatus	89	34,3 [21,2; n. e.] 25 (28,1)	58	n. e. 19 (32,8)	0,66 [0,35; 1,24]; 0,199
physische Funktion	89	n. e. 22 (24,7)	58	n. e. 10 (17,2)	1,36 [0,66; 2,77]; 0,403
Rollenfunktion	89	19,4 [13,8; n. e.] 32 (36,0)	58	n. e. 16 (27,6)	1,16 [0,64; 2,09]; 0,631
kognitive Funktion	89	n. e. 23 (25,8)	58	n. e. 14 (24,1)	0,97 [0,49; 1,89]; 0,921
emotionale Funktion	89	16,6 [12,2; n. e.] 24 (27,0)	58	8,3 [5,7; n. e.] 18 (31,0)	0,66 [0,35; 1,26]; 0,204
soziale Funktion	89	26,9 [11,9; n. e.] 26 (29,2)	58	n. e. 9 (15,5)	1,52 [0,75; 3,06]; 0,241
EORTC QLQ-PAN26 (Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ⁹)					
Zufriedenheit mit der medizinischen Versorgung ⁹	88	n. e. 26 (29,5)	57	n. e. 10 (17,5)	1,43 [0,72; 2,84]; 0,303
Sexualität ⁹	84	n. e. 17 (20,2)	56	n. e. 8 (14,3)	1,21 [0,53; 2,73]; 0,654
Körperbild ^e	88	n. e. 19 (21,6)	57	n. e. 9 (15,8)	1,17 [0,54; 2,55]; 0,687



Endpunkt	Olaparib		Placebo		Olaparib vs. Placebo HR [95 %-KI]; p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Zukunftssorgen ^c	87	n. e. 13 (14,9)	57	n. e. 5 (8,8)	1,42 [0,54; 3,76]; 0,477
Einschränkungen in der Planung von Aktivitäten ^c	88	26,9 [21,2; n. e.] 22 (25,0)	56	n. e. 6 (10,7)	1,78 [0,81; 3,93]; 0,153

Nebenwirkungen

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

Unerwünschte Ereignisse gesamt

	91	0,2 [0,1; 0,3] 87 (95,6)	60	0,3 [0,1; 0,3] 56 (93,3)	–
--	----	-----------------------------	----	-----------------------------	---

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

	91	38,7 [15,6; n. e.] 22 (24,2)	60	n. e. 9 (15,0)	1,24 [0,58; 2,65]; 0,582
--	----	---------------------------------	----	-------------------	-----------------------------

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)

	91	11,9 [7,2; n. e.] 36 (39,6)	60	19,4 [12,9; n. e.] 14 (23,3)	1,38 [0,77; 2,48]; 0,280
--	----	--------------------------------	----	---------------------------------	-----------------------------

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

	91	n. e. 5 (5,5)	60	n. e. 1 (1,7)	2,29 [0,41; 12,64]; 0,342
--	----	------------------	----	------------------	------------------------------

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Appetit vermindert (PT, UE)	91	n. e. 23 (25,3)	60	n. e. 4 (6,7)	2,93 [1,36; 6,32]; 0,006
-----------------------------	----	--------------------	----	------------------	-----------------------------

Pneumonitis (PT, UE) Es liegen keine verwertbaren Daten vor

myelodysplastisches Syndrome (PT, UE) Es liegen keine verwertbaren Daten vor

akute myeloische Leukämie (PT, UE) Es liegen keine verwertbaren Daten vor

a HR und KI: Log-Rank-Teststatistik; p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils ohne Stratifizierung

b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

c Anzahl an Patienten mit Ereignis. Patienten, die keine Progression aufwiesen und nicht verstarben oder Patienten, die eine Progression nach zwei oder mehr verpassten Visiten aufwiesen, wurden zur letzten durchgeführten RECIST-Erhebung (Version 1.1) oder zu Tag 1 zensiert, falls es keine durchgeführte Visite gab. Patienten, die keine durchgeführte Visite oder keine Baseline-Daten hatten, wurden zu Tag 1 zensiert, außer sie verstarben innerhalb von zwei Visiten nach Baseline.

d Analyse mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes.

e Die bestätigte klinisch relevante Verschlechterung ist definiert als Zunahme um ≥ 10 Punkte an zwei aufeinanderfolgenden Visiten. Patientinnen und Patienten, die vor einer bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung verstarben, wurden zensiert.

f Daten aus Modul 4 des pU

g Die bestätigte klinisch relevante Verschlechterung ist definiert als Abnahme um ≥ 10 Punkte an zwei aufeinanderfolgenden Visiten. Patientinnen und Patienten, die vor einer bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung verstarben, wurden zensiert.

h Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die die Werte bei Studienbeginn basieren auf allen Patientinnen und Patienten, für die eine Messung zu Studienbeginn sowie mindestens eine nachfolgende Messung vorlagen.

i MMRM-Modell adjustiert bezüglich Behandlung, Visite und Wert zu Studienbeginn, sowie Interaktionsterme für Behandlung und Visite, Wert zu Studienbeginn und Visite.



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

Verwendete Abkürzungen:

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

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

Patientenpopulation

ca. 75 bis 95 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Lynparza (Wirkstoff: Olaparib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Mai 2021)

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
--------------------------	------------------------------

Zu bewertendes Arzneimittel:

Olaparib	69 059,30 €
----------	-------------

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar
------------------------	-------------------

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

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

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

Berlin, den 3. Juni 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. November 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Olaparib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. März 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olaparib (Neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Pankreas, BRCA1/2-Mutationen, Erhaltungstherapie)



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olaparib (Neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Pankreas, BRCA1/2-Mutationen, Erhaltungstherapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Olaparib
- **Handelsname:** Lynparza
- **Therapeutisches Gebiet:** Adenokarzinom des Pankreas (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.03.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.04.2021
- **Beschlussfassung:** Anfang Juni 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-12-01-D-581)

Modul 1

(pdf 283.40 kB)

Modul 2

(pdf 572.23 kB)

Modul 3

(pdf 801.63 kB)

Modul 4

(pdf 10.32 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 2.62 MB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olaparib (Neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Pankreas, BRCA1/2; Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Olaparib (Lynparza®))

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Olaparib als Monotherapie:

- Beobachtendes Abwarten

Stand der Information: Juni 2020

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 15.03.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 2.27 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.04.2021
 - Mündliche Anhörung: 26.04.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 19.04.2021 **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

(doc 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 **06.04.2021** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Olaparib - 2020-12-01-D-581*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 26.04.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 19.04.2021 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: Anfang Juni 2021). 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/580/>

15.03.2021 - Seite 3 von 4

[Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olaparib \(Neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Pankreas, BRCA1/2\)](#)
[Verfahren vom 15.06.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.07.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.07.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.12.2020 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)
[Verfahren vom 01.12.2020 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 26.04.2021 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	06.04.2021
Servier Deutschland GmbH	31.03.2021
Seagen	01.04.2021
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	06.04.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.04.2021
DGHO, DGVS, AIO	06.04.2021

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.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Münz-Wollny, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Couybes, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Bergner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGHO, DGVS, AIO						
Arnold, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Seufferlein, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Servier Deutschland GmbH						
Glaser, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Klein, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Wacker, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Kirschner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Seagen						
Ruof, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Koch, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						

Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
----------------	----	------	------	------	------	------

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme: AstraZeneca GmbH

Datum	06. April.2021
Stellungnahme zu	Olaparib (Lynparza®)
Stellungnahme von	<i>AstraZeneca GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V zu der am 15.03.2021 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Olaparib (Lynparza®) Stellung [1].</p> <p>Olaparib (Lynparza®) ist zugelassen als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (BRCA) 1/2-Mutationen, die ein metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas haben und deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen Platin-haltigen Behandlung im Rahmen einer Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war [2].</p> <p>Zusammenfassung der Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</p> <p>Nach der Einreichung des Dossiers wurde der zweite und finale Datenschnitt (DCO2) zum Gesamtüberleben der POLO-Studie publiziert, dessen Daten mit dieser Stellungnahme vollumfänglich eingereicht werden. Die folgende Darstellung der Ergebnisse und die Ableitung des Zusatznutzens für alle Endpunkte erfolgen auf Basis des DCO2.</p> <p>Das Gesamtbild, das sich aus den im Dossier eingereichten Analysen des ersten Datenschnittes (DCO1) ergibt, bestätigt sich im DCO2 basierend auf einer längeren Nachbeobachtungszeit mit weiterhin signifikanten Vorteilen in den Effektivitätseindpunkten und lediglich geringfügigen Änderungen der Ergebnisse zu bekannten Nebenwirkungen.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus Sicht von AstraZeneca liegt für Olaparib ein beträchtlicher Zusatznutzen vor aufgrund:</p> <ul style="list-style-type: none">• des einheitlich über alle Wirksamkeitsendpunkte gegebenen Vorteils mit einer hervorzuhebenden klinisch relevanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) sowie der Zeit bis zur Folgetherapie (TFST). <p>A.</p> <ul style="list-style-type: none">• einer diesen Effekten entsprechenden Verlängerung des Gesamtüberlebens, die zwar nicht statistisch signifikant ist, die jedoch für einen bemerkenswerten Anteil an Patientinnen und Patienten (37%) in einem für diese schwerwiegende Indikation als Langzeitüberleben zu wertenden Gesamtüberleben von ≥ 2 Jahren resultiert. Zudem konnte mit 33,9% eine etwa doppelt so hohe Rate an Patientinnen und Patienten mit 3-Jahresüberleben gegenüber 17,8% unter beobachtendem Abwarten gezeigt werden [3]. <p>B.</p> <ul style="list-style-type: none">• des Aufrechterhaltens eines guten Gesundheitszustands und einer guten Lebensqualität der Patientinnen und Patienten als primäres und relevantes Ziel einer Erhaltungstherapie, was durch eine höhere Rate an gut handhabbaren und transienten Nebenwirkungen nicht beeinflusst wird [4, 5].	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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. 20	<p>Berücksichtigung der patientenrelevanten Endpunkte zur Progression und zu Folgetherapien</p> <p><u>IQWiG Nutzenbewertung:</u></p> <p>Die in der Studie erhobenen und im Dossier dargestellten Endpunkte PFS und progressionsfreies Überleben 2 (PFS2) sowie TFST und Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST) werden im Nutzenbewertungsbericht des IQWiG nicht berücksichtigt. Eine Begründung dafür ist der Bewertung nicht zu entnehmen.</p> <p><u>Position von AstraZeneca:</u></p> <p>Unter Olaparib zeigte sich im DCO1 für den Endpunkt PFS eine in diesem Anwendungsgebiet bisher nicht erreichte Risikoreduktion, die sich im DCO2 mit einem Hazard Ratio [HR] von 0,49 nochmals verbesserte (95%-Konfidenzintervall [KI]: [0,33; 0,73]; p=0,0004). Klinisch relevant ist zudem die Verlängerung der medianen Zeit bis zum Auftreten der Progressereignisse. Während unter Olaparib das mediane PFS im DCO2 6,7 Monate betrug, lag es unter beobachtendem Abwarten mit lediglich 3,7 Monaten nur bei etwa der Hälfte. Nach 6 Monaten der Behandlung war zu jedem der folgenden geplanten Erhebungszeitpunkte das Risiko für ein PFS-Ereignis unter Olaparib nur halb so groß wie bei Patientinnen und Patienten im Kontrollarm. Diese Daten deuten darauf hin, dass die Behandlung mit Olaparib für einen Anteil an Patientinnen und</p>	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der Studie POLO über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgte mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Somit erfolgt die Erhebung der Morbidität nicht primär anhand von Krankheitssymptomen, sondern allein auf Basis von asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert sein kann, werden für die weitere Interpretation der PFS-Ergebnisse die vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind diesbezüglich potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, eine radiologisch bestimmte</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

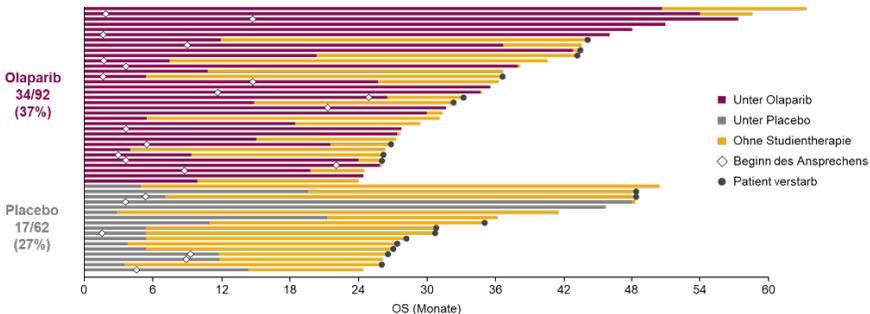
Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																		
	<p>Patienten einen langanhaltenden Effekt hat. Nach drei Jahren waren 28,9% der Patientinnen und Patienten unter Olaparib progressionsfrei im Vergleich zu 5,4% im Kontrollarm. Dies stellt einen beträchtlichen Vorteil dar, der in klinischen Studien in der Indikation des metastasierten Adenokarzinoms des Pankreas bisher nicht erreicht wurde.</p> <p><i>Tabelle 1: Vergleich der Ergebnisse zu Wirksamkeitsendpunkten in DCO1 und DCO2</i></p> <table border="1" data-bbox="286 794 1176 1252"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>DCO1 Olaparib vs. Placebo</th> <th>DCO2 Olaparib vs. Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>OS</td> <td>18,9 vs. 18,1 Monate HR: 0,91 [0,56; 1,46]; 0,6833</td> <td>19,0 vs. 19,2 Monate HR: 0,83 [0,56; 1,22]; 0,3487</td> </tr> <tr> <td>PFS</td> <td>7,4 vs. 3,8 Monate^a HR: 0,53 [0,35; 0,82]; 0,0038</td> <td>6,7 vs. 3,7 Monate^b HR: 0,49 [0,33; 0,73]; 0,0004</td> </tr> <tr> <td>TFST</td> <td>8,6 vs. 5,7 Monate HR: 0,50 [0,32; 0,76]; 0,0013</td> <td>9,0 vs. 5,4 Monate HR: 0,44 [0,30; 0,66]; <0,0001</td> </tr> <tr> <td>PFS2</td> <td>13,2 vs. 9,2 Monate HR: 0,76 [0,46; 1,23]; 0,2597</td> <td>16,9 vs. 9,3 Monate HR: 0,66 [0,43; 1,02]; 0,0613</td> </tr> <tr> <td>TSST</td> <td>13,2 vs. 9,2 Monate HR: 0,68 [0,44; 1,05]; 0,0825</td> <td>14,9 vs. 9,6 Monate HR: 0,61 [0,42; 0,89]; 0,0111</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: beurteilt durch BICR</p>	Endpunkt	DCO1 Olaparib vs. Placebo	DCO2 Olaparib vs. Placebo	OS	18,9 vs. 18,1 Monate HR: 0,91 [0,56; 1,46]; 0,6833	19,0 vs. 19,2 Monate HR: 0,83 [0,56; 1,22]; 0,3487	PFS	7,4 vs. 3,8 Monate ^a HR: 0,53 [0,35; 0,82]; 0,0038	6,7 vs. 3,7 Monate ^b HR: 0,49 [0,33; 0,73]; 0,0004	TFST	8,6 vs. 5,7 Monate HR: 0,50 [0,32; 0,76]; 0,0013	9,0 vs. 5,4 Monate HR: 0,44 [0,30; 0,66]; <0,0001	PFS2	13,2 vs. 9,2 Monate HR: 0,76 [0,46; 1,23]; 0,2597	16,9 vs. 9,3 Monate HR: 0,66 [0,43; 1,02]; 0,0613	TSST	13,2 vs. 9,2 Monate HR: 0,68 [0,44; 1,05]; 0,0825	14,9 vs. 9,6 Monate HR: 0,61 [0,42; 0,89]; 0,0111	<p>Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird.</p> <p>Das verlängerte PFS unter Olaparib war in der Studie POLO nicht mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität oder Lebensqualität verbunden, sondern es zeigten sich Nachteile für Olaparib bezüglich der Symptomatik im Endpunkt Übelkeit und Erbrechen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die entsprechenden Endpunkte nur bis 30 Tage nach der Progression erhoben wurden. Um etwaige Auswirkungen einer radiologisch bestimmten Progression auf die Lebensqualität sowie Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich. Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Olaparib statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist. Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p>
Endpunkt	DCO1 Olaparib vs. Placebo	DCO2 Olaparib vs. Placebo																		
OS	18,9 vs. 18,1 Monate HR: 0,91 [0,56; 1,46]; 0,6833	19,0 vs. 19,2 Monate HR: 0,83 [0,56; 1,22]; 0,3487																		
PFS	7,4 vs. 3,8 Monate ^a HR: 0,53 [0,35; 0,82]; 0,0038	6,7 vs. 3,7 Monate ^b HR: 0,49 [0,33; 0,73]; 0,0004																		
TFST	8,6 vs. 5,7 Monate HR: 0,50 [0,32; 0,76]; 0,0013	9,0 vs. 5,4 Monate HR: 0,44 [0,30; 0,66]; <0,0001																		
PFS2	13,2 vs. 9,2 Monate HR: 0,76 [0,46; 1,23]; 0,2597	16,9 vs. 9,3 Monate HR: 0,66 [0,43; 1,02]; 0,0613																		
TSST	13,2 vs. 9,2 Monate HR: 0,68 [0,44; 1,05]; 0,0825	14,9 vs. 9,6 Monate HR: 0,61 [0,42; 0,89]; 0,0111																		

b: beurteilt durch Prüfarzt

DCO1: Erster Datenschnitt; DCO2: Zweiter Datenschnitt; HR: Hazard Ratio;
OS: Gesamtüberleben; PFS (2): Progressionsfreies Überleben (2); TFST: Zeit bis zur
ersten Folgetherapie; TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie

Klinisch validiert wird dieses Ergebnis über TFST, einen Endpunkt, der versorgungsnah die von Patient und Arzt gemeinsam getroffene Entscheidung über den Beginn einer Folgetherapie abbildet. Die Ergebnisse sind ebenfalls klinisch relevant und zeigen anhand eines HR von 0,44 (95%-KI: [0,30; 0,66]; $p < 0,0001$) den Vorteil der Behandlung mit Olaparib. Auch hier zeigt sich die deutliche Verlängerung der medianen TFST auf 9,0 Monate unter Olaparib verglichen mit 5,4 Monaten unter beobachtendem Abwarten. Der Primäreffekt von Olaparib trägt sich in die weiteren Linien fort und zeigt sich im TSST, das mit einem HR von 0,61 (95%-KI: [0,42; 0,89]; $p = 0,0111$) statistisch signifikant und klinisch relevant verbessert ist.

Patientinnen und Patienten 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 daraus resultierende Verzögerung der progressbedingten Symptomverschlechterung und der Chemotherapie-assoziierten Toxizität stellt einen patientenrelevanten Vorteil der Therapie mit Olaparib dar. Der Progress eines Pankreaskarzinoms ist unmittelbar mit einer Zunahme von Symptomen, wie Schmerzen im Oberbauch, unspezifischen Symptomen wie Appetitlosigkeit sowie weiteren Symptomen wie Ikterus, Leberinsuffizienz, Husten, Dyspnoe, Aszites, Knochenschmerzen oder neurologischen Symptomen bei Metastasen in Leber, Lunge, Peritoneum, Knochen und zentralem Nervensystem assoziiert [6]. Zusätzlich gehen die auch in den Folgetherapien verabreichten (Chemo-)Therapien neben den physischen Belastungen selbst mit einer verschlechterten Lebensqualität und psychologischen Erkrankungen wie Angststörungen einher [7].

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die beschriebenen Vorteile von Olaparib in den Endpunkten zur Progression und zu Folgetherapien resultieren zudem in einem numerischen Vorteil im Gesamtüberleben im Vergleich zu beobachtendem Abwarten (HR [95%-KI]: 0,83 [0,56; 1,22]; p=0,3487). Ein besonderer Vorteil besteht für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten, die ein stark verlängertes Gesamtüberleben von mehr als 2 Jahren aufweisen. Dies traf in der POLO-Studie auf 34 Patientinnen und Patienten (37%) im Olaparib-Arm im Vergleich zu 17 Patientinnen und Patienten (27%) im Kontrollarm zu (Abbildung 1) [8].</p>  <p>Abbildung 1: Patientinnen und Patienten in der POLO-Studie mit verlängertem Gesamtüberleben ≥ 2 Jahre Quelle: [8]</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

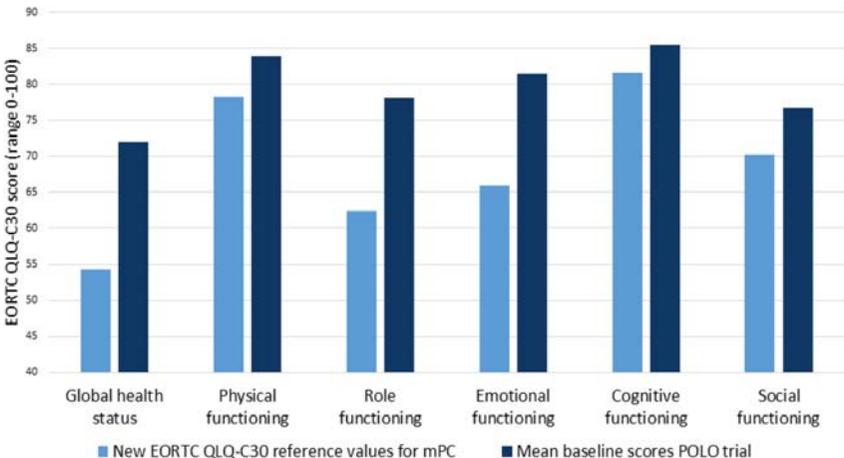
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>OS: Gesamtüberleben</p> <p>Zudem konnte mit 33,9% eine etwa doppelt so hohe Rate an Patientinnen und Patienten mit 3-Jahresüberleben gegenüber 17,8% unter beobachtendem Abwarten gezeigt werden [3].</p> <p>Das Pankreaskarzinom hat die schlechteste Prognose aller soliden Tumoren. Die Ergebnisse sind im Kontext dieser aggressiven und schwerwiegenden Indikation einzuordnen, in der bisher mediane Überlebenszeiten von lediglich 6-8 Monaten unter Chemotherapie und maximal 11 Monaten mit der wirksamsten Platin-haltigen Therapie (m)FOLFIRINOX erreicht wurden [9-11]. Versorgungsnahe Daten zeigen spezifisch für die inoperablen Patientinnen und Patienten über die letzten Jahrzehnte nahezu keine Verbesserung und eine sehr geringe 5-Jahres-Überlebensrate von 0,9%. Dieser Anteil liegt nochmals deutlich unter dem schon sehr niedrigen Wert von 4,2% aller Patientinnen und Patienten mit einem Pankreaskarzinom [12]. Die zielgerichtete Olaparib-Behandlung bietet Patientinnen und Patienten somit eine weitaus größere Chance auf ein Langzeitüberleben als die bisher verfügbaren Chemotherapien ohne Erhaltungstherapie.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>PFS und TFST sind in die Nutzenbewertung einzuschließen und in der Kategorie „Morbidität“ für die Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen. Aufgrund der statistisch signifikanten</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Überlegenheit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) beobachtendes Abwarten ergibt sich für die Endpunkte PFS und TFST in der Kategorie „Morbidity“ kongruent zum vorgelegten Dossier jeweils ein beträchtlicher Zusatznutzen .	

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. 37	<p>Einordnung der Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten und Sicherheit</p> <p><u>IQWiG Nutzenbewertung:</u></p> <p>Gemäß der Bewertung des IQWiG zeigten sich unter der Behandlung mit Olaparib drei negative Effekte im Vergleich zum beobachtenden Abwarten. Diese betreffen das Symptom Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30, die Funktionsskala physische Funktion des EORTC QLQ-C30 in der Subgruppe der Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre sowie das unerwünschte Ereignis (UE) Appetit vermindert.</p> <p><u>Position von AstraZeneca:</u></p> <p>Die Ausgangswerte der patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik und zur Lebensqualität zeigen, dass sich die Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn in einem weitgehend symptomfreien Zustand mit relativ guter Lebensqualität befanden. In einer von Kindler et al. kürzlich durchgeführten Analyse wurden aus der Literatur Referenzwerte für die verschiedenen Skalen des EORTC QLQ-C30 bei unbehandelten Patientinnen und Patienten mit</p>	<p>In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich im Endpunkt Übelkeit und Erbrechen der Symptomatik ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib im Vergleich zu Placebo. Dieser Nachteil wird als relevant bewertet, weshalb hinsichtlich der Morbidität insgesamt ein Nachteil festgestellt wird.</p> <p>In der Endpunktkategorie Lebensqualität ergeben sich keine signifikanten Vor- oder Nachteile für Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.</p> <p>In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen der Studie Polo vor. Im Detail liegt bei den spezifischen UE für den Endpunkt Appetit vermindert (PT, UE) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib im Vergleich zu Placebo vor. Insgesamt lässt sich bei den Nebenwirkungen weder ein Vor- noch ein Nachteil feststellen.</p> <p>In der Gesamtschau wird der Nachteil in der Endpunktkategorie Morbidität nicht als derart schwerwiegend beurteilt, als dass dieser insgesamt die Feststellung eines geringeren Nutzens rechtfertigen würde.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																					
	<p>metastasiertem Pankreaskarzinom abgeleitet, um die Werte der POLO-Studienteilnehmer besser interpretieren zu können [13].</p>  <table border="1"> <caption>Data for Abbildung 2: Lebensqualität der Patientinnen und Patienten in der POLO-Studie im Vergleich zu Referenzwerten für das unbehandelte metastasierte Pankreaskarzinom</caption> <thead> <tr> <th>Domain</th> <th>New EORTC QLQ-C30 reference values for mPC</th> <th>Mean baseline scores POLO trial</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Global health status</td> <td>~54</td> <td>~72</td> </tr> <tr> <td>Physical functioning</td> <td>~78</td> <td>~84</td> </tr> <tr> <td>Role functioning</td> <td>~62</td> <td>~78</td> </tr> <tr> <td>Emotional functioning</td> <td>~66</td> <td>~81</td> </tr> <tr> <td>Cognitive functioning</td> <td>~81</td> <td>~85</td> </tr> <tr> <td>Social functioning</td> <td>~70</td> <td>~77</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbildung 2: Lebensqualität der Patientinnen und Patienten in der POLO-Studie im Vergleich zu Referenzwerten für das unbehandelte metastasierte Pankreaskarzinom</p> <p>Quelle: [13]</p>	Domain	New EORTC QLQ-C30 reference values for mPC	Mean baseline scores POLO trial	Global health status	~54	~72	Physical functioning	~78	~84	Role functioning	~62	~78	Emotional functioning	~66	~81	Cognitive functioning	~81	~85	Social functioning	~70	~77	
Domain	New EORTC QLQ-C30 reference values for mPC	Mean baseline scores POLO trial																					
Global health status	~54	~72																					
Physical functioning	~78	~84																					
Role functioning	~62	~78																					
Emotional functioning	~66	~81																					
Cognitive functioning	~81	~85																					
Social functioning	~70	~77																					

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)
	<p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer 30-item Core Quality of Life Questionnaire</p> <p>Im Vergleich zu diesen Referenzwerten zeigten Patientinnen und Patienten in der POLO-Studie einen deutlich besseren Gesundheitszustand und eine bessere Lebensqualität (Abbildung 2) [13]. Auch führte die Olaparib-Behandlung im Vergleich zur zVT beobachtendes Abwarten insgesamt zu einem gleichbleibend guten Gesundheitszustand und einer gleichbleibend guten Lebensqualität [5]. Dies entspricht dem therapeutischen Ziel einer Erhaltungstherapie, in die die Patientinnen und Patienten übergehen, wenn die primäre Therapie erfolgreich war und die Tumorerkrankung unter Kontrolle ist. Der Einsatz einer weiteren Substanz mit neuem Wirkprinzip in der Erhaltungstherapie soll die Tumorkontrolle länger aufrechterhalten und dabei die Patientinnen und Patienten nicht über die Maße mit Nebenwirkungen belasten. In Anbetracht des Vergleichs von einem aktiven Wirkstoff mit beobachtendem Abwarten ist dies eine besonders sensible Situation und stellt hohe Ansprüche an die Verträglichkeit der Erhaltungstherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms mit Olaparib.</p> <p>Hinsichtlich der Sicherheit konnten in der längeren Nachbeobachtung (des DCO2) keine neuen UE - über das bereits bekannte Sicherheitsprofil von Olaparib hinaus - identifiziert werden. Die im Olaparib-Arm häufiger auftretenden UE waren in</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>den meisten Fällen von nicht-schwerer Ausprägung und somit gut tolerabel. Zudem geht die Fachinformation hinreichend auf das Auftreten und die Handhabung dieser Nebenwirkungen ein. Insgesamt war die Therapie mit Olaparib für die Patientinnen und Patienten gut verträglich.</p> <p>Bei dem vom IQWiG als bewertungsrelevant eingestuften, im Olaparib-Arm (auch im DCO2) häufiger aufgetretenen verminderten Appetit handelt es sich lediglich um Ereignisse der Schweregrade 1 und 2, die als milde bzw. moderate Nebenwirkungen definiert sind und mit keinen oder minimalen, lokalen oder nichtinvasiven Behandlungen einhergehen. Gleiches gilt für die im Olaparib-Arm häufiger aufgetretene Übelkeit. Diese ist als Nebenwirkung der Olaparib-Behandlung bereits bekannt und kann durch Therapiepausen, Dosisreduktionen oder durch entsprechende Medikation (Antiemetika) gut behandelt werden [2]. Obwohl die UE in unterschiedlichen Systemorganklassen (SOC) auftraten (Übelkeit in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Appetit vermindert in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen), können diese als zusammenhängend betrachtet werden. Dies wird schon dadurch deutlich, dass der bevorzugte Begriff (PT) Übelkeit in Ausprägungen von geringem Schweregrad unter anderem durch einen verminderten Appetit definiert wird. In diesem Kontext ist auch der Effekt zuungunsten von Olaparib bezüglich des EORTC QLQ-C30 Symptoms Übelkeit</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und Erbrechen zu bewerten. Es handelt sich somit nicht um getrennte Signale, die auf unterschiedliche Nachteile der Behandlung mit Olaparib hinweisen, sondern um ein Signal, das sich mehrfach zeigt - sowohl im Bereich der Symptomatik als auch bei den UE. Hier sollte keine doppelte Bewertung eines Ereignisses erfolgen, da zudem - was besonders hervorzuheben ist - kein Einfluss auf die Lebensqualität beobachtet wurde.</p> <p>Der vorgelegte DCO2 bestätigt im Wesentlichen die Ergebnisse des DCO1, es wurden lediglich drei weitere Unterschiede in den UE beobachtet. Dabei handelte es sich um schwere UE der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (18,9% vs. 4,9%; HR [95%-KI]: 2,74 [1,10; 6,79]; p=0,0300) und das schwerwiegende unerwünschte Ereignis (SUE) Anämie (7,8% vs. 0,0%; HR [95%-KI]: 5,07 [1,07; 23,89]; p=0,0403), das bei lediglich einem weiteren Patienten im Vergleich zu DCO1 auftrat und somit zu einem statistisch signifikanten Unterschied führte. Diese nachteiligen Effekte unter einer Olaparib-Therapie sind jedoch bekannt und gut therapierbar [14]. Die behandelnden Ärzte sind 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 Zytostatika gehören. In der Fachinformation von Olaparib werden regelmäßige Blutbildkontrollen empfohlen. Somit können Anämien frühzeitig erkannt und behandelt werden. Es</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>besteht die Möglichkeit einer Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung und ggf. einer Bluttransfusion zur Behandlung [2]. Auch die Patientinnen und Patienten haben durch die vorgelagerte Chemotherapie Erfahrung im Umgang mit schwereren Nebenwirkungen. Es kam in der POLO-Studie bis zum DCO2 unter Olaparib nur zu einer geringen Abbruchrate aufgrund von UE von 8,9% (8 von 90 Studienteilnehmern) [15]. Dabei ist lediglich ein Therapieabbruch auf den verminderten Appetit zurückzuführen und keiner der Therapieabbrüche auf die weiteren genannten gastrointestinalen und hämatologischen UE.</p> <p>Die patientenberichtete Symptomatik und Lebensqualität blieb im Studienverlauf unter der Behandlung mit Olaparib im Wesentlichen gleich und wurde somit nicht relevant von den beobachteten UE beeinflusst.</p> <p>Die EMA hat im EPAR festgestellt, dass in Anbetracht des gut handhabbaren Nebenwirkungsprofils die Vorteile der Erhaltungstherapie mit Olaparib überwiegen und somit ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis in dieser Indikation besteht [16].</p> <p>Der Subgruppeneffekt in der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala physische Funktion durch das Merkmal Alter wird als nicht fazitrelevant eingeordnet, da er sich nicht durch weitere Subgruppeneffekte bei ≥ 65-jährigen Patientinnen und Patienten bestätigt und im DCO2 gar nicht mehr auftaucht. Im DCO2 kam es</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>in den Subgruppenanalysen zum Teil zu geringfügig unterschiedlichen Ergebnissen gegenüber dem DCO1, welche jedoch insgesamt ebenfalls ohne bewertungsrelevante Auswirkungen bleiben.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Das Nebenwirkungsprofil von Olaparib, hauptsächlich durch gastrointestinale und hämatologische Ereignisse gekennzeichnet [14], ist gut handhabbar und führte somit lediglich vereinzelt zum Abbruch der Therapie. Auch wurde die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten nicht von den Nebenwirkungen beeinflusst und unterschied sich nicht von der Lebensqualität unter beobachtendem Abwarten. Vor dem Hintergrund, dass sowohl das PFS als auch die TFST deutlich verlängert sind und somit das Fortschreiten der Erkrankung unter Olaparib bei gleichbleibendem Gesundheitszustand merklich verzögert wird, überwiegen die positiven Effekte von Olaparib gegenüber den Nachteilen und der bestehende Zusatznutzen wird entsprechend nicht in Frage gestellt.</p>	
S. 26 und S. 30	<p>Ergänzende Informationen zu den Ergebnissen für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)</p> <p><u>IQWiG Nutzenbewertung:</u></p>	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)
	<p>Im Bewertungsbericht des IQWiG wird angemerkt, dass zu den spezifischen UE myelodysplastisches Syndrom (MDS), akute myeloische Leukämie (AML) und Pneumonitis aufgrund fehlender Angaben zur Operationalisierung keine verwertbaren Ergebnisse vorlägen.</p> <p><u>Position von AstraZeneca:</u></p> <p>Bis zum Zeitpunkt des DCO2 gab es analog zu DCO1 weder einen Fall von MDS noch von AML. Von Pneumonitis war im Olaparib-Arm bis zum DCO1 ein Patient (Grad 1, PT: Pneumonitis) und bis zum DCO2 ein weiterer Patient (Grad 2, PT Bronchiolitis) betroffen [15].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die im Dossier vorgelegten und hier ergänzten Daten zu den spezifischen UE sind verwertbar. Es traten in beiden Armen der Studie jeweils nur wenige oder keine Ereignisse auf, so dass diese Ergebnisse keinen Einfluss auf die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib haben.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1078. Olaparib (Pankreaskarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021.
2. AstraZeneca AB. Fachinformation. Lynparza® 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: Februar. 2021.
3. Golan T, Hammel P, Reni M, Cutsem EV, Macarulla T, Hall MJ, et al. Overall survival from the phase 3 POLO trial: Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. J Clin Oncol. 2021;39(suppl 3; abstr 378).
4. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Olaparib (Lynparza®). Modul 4 A. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4330/2020-11-30_Modul4A_Olaparib.pdf. [Zugriff am: 25.03.2021]
5. AstraZeneca GmbH. Ergänzende Unterlagen im Rahmen der Stellungnahme. Olaparib (Lynparza®). 2021.
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Pankreaskarzinom (ICD-10 C25). Stand: Oktober 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/pankreaskarzinom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 19.03.2021]
7. Mayrbaurl B, Wintner LM, Giesinger JM, Himmelfreundpointner T, Burgstaller S, Holzner B, et al. Chemotherapy line-associated differences in quality of life in patients with advanced cancer. Support Care Cancer. 2012;20(10):2399-405.
8. Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Final overall survival results from the phase 3 POLO trial: maintenance olaparib for germline BRCA mutated metastatic pancreatic cancer. 2021.
9. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouche O, Guimbaud R, Becouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med. 2011;364(19):1817-25.
10. Stein SM, James ES, Deng Y, Cong X, Kortmansky JS, Li J, et al. Final analysis of a phase II study of modified FOLFIRINOX in locally advanced and metastatic pancreatic cancer. Br J Cancer. 2016;114(7):737-43.
11. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. N Engl J Med. 2013;369(18):1691-703.
12. Bengtsson A, Andersson R, Ansari D. The actual 5-year survivors of pancreatic ductal adenocarcinoma based on real-world data. Scientific reports. 2020;10(1):16425.
13. Kindler HL, Amin S, Joo S, Patel N, Yoo HK, Johnson C, et al. Reference values for EORTC QLQ-C30, for metastatic pancreatic cancer (mPC): Enhancing the interpretation of HRQoL scores in the POLO trial. Journal of Clinical Oncology. 2021;39(3_suppl):393.
14. Barbara Schmalfeldt. Klinisches Management von PARP-Inhibitoren 1/21. FRAUENARZT. 2021;62(1):26-31.
15. AstraZeneca. Clinical Study Report Addendum 1: Olaparib - D081FC00001. A Phase III, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Study of Maintenance Olaparib Monotherapy in Patients with gBRCA Mutated Metastatic Pancreatic Cancer whose Disease Has Not Progressed on First-Line Platinum-Based Chemotherapy. Final Analysis of Overall Survival and Safety Update. 2021.

16. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Lynparza: European Public Assessment Report (EPAR). 2020.

5.2 Stellungnahme: Servier Deutschland GmbH

Datum	31.03.2021
Stellungnahme zu	Olaparib / Lynparza® (Adenokarzinom des Pankreas)
Stellungnahme von	<i>Servier Deutschland GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.03.2021 wurde der IQWiG-Bericht Nr.1078 veröffentlicht. Es handelt sich um die frühe Nutzenbewertung des Wirkstoffes Olaparib in der Indikation „Erhaltungstherapie für erwachsene Patientinnen und Patienten mit gBRCA1/2-Mutationen, die ein metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas haben und deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen platinhaltigen Behandlung im Rahmen einer Erstlinienchemotherapie nicht progredient war“.</p> <p>SERVIER ist Zulassungsinhaber von Onivyde® (Servier Deutschland GmbH 2020), das als Teil einer Kombinationstherapie beim Pankreaskarzinom eingesetzt wird.</p> <p>SERVIER nimmt daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer im Sinne von § 19 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA am Stellungnahmeverfahren innerhalb der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Olaparib (LYNPARZA®) in der oben genannten Indikation teil.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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)
IQWiG S. 37	<p>Der Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) wird seitens des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) ohne nähere Begründung nicht in die Bewertung einbezogen.</p> <p>In der Gesamtschau findet das IQWiG „ausschließlich negative Effekte“ und einen „Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Olaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten“.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) bewertet im Abschnitt 3.7. des EPARs das Nutzen-Risiko Verhältnis als positiv und hebt hier die Verlängerung des PFS als relevant hervor, das durch die Ergebnisse des PFS2 sowie eine numerische Verlängerung des Overall Survivals unterstützt wird. Die unerwünschten Ereignisse werden als „beherrschbar“ beschrieben. (European Medicines Agency (EMA) 2020) Das IQWiG weicht von der Bewertung der EMA ab.</p> <p>Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) sieht das PFS als geeigneten Endpunkt für die Wirksamkeit des Arzneimittels, in Zusammenhang mit der</p>	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der Studie POLO über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgte mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Somit erfolgt die Erhebung der Morbidität nicht primär anhand von Krankheitssymptomen, sondern allein auf Basis von asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert sein kann, werden für die weitere Interpretation der PFS-Ergebnisse die vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind diesbezüglich potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im</p>

Stellungnehmer:

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)
	<p>erhobenen Symptomatik auch als patientenrelevant.(Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V (DGHO) 2013)</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet „metastasiertes Pankreaskarzinom“ handelt es sich um eine schnell fortschreitende und zum Tode führende Erkrankung mit limitierten Interventionsmöglichkeiten. In der POLO-Studie stehen nach platinhaltiger Erstlinientherapie 3,8 Monate PFS in der Placebo-Population 7,4 Monaten PFS der Patienten unter Erhaltungstherapie mit Olaparib (HR 0,53 [0,35;0,82]) gegenüber. Dies bedeutet nahezu eine Verdopplung des PFS und einen signifikanten Effekt, der durch weitere, konsistent zugunsten von Olaparib ausfallende Endpunkte unterstützt wird. Signifikant war hierbei die Zeit bis zur ersten Folgetherapie, numerisch positiv auch die Zeit bis zur zweiten Folgetherapie. Da es sich hier – wie im Modul 4, Tab. 4.24 beschrieben (Astra Zeneca GmbH 2020) am häufigsten um die Chemotherapie FOLFIRINOX mit erheblichem UE-Potential handelt, ist dies im vorliegenden Fall ein zusätzliches Argument für PFS als valides Surrogat für einen direkt patientenrelevanten Vorteil.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>vorliegenden Fall, eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird.</p> <p>Das verlängerte PFS unter Olaparib war in der Studie POLO nicht mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität oder Lebensqualität verbunden, sondern es zeigten sich Nachteile für Olaparib bezüglich der Symptomatik im Endpunkt Übelkeit und Erbrechen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die entsprechenden Endpunkte nur bis 30 Tage nach der Progression erhoben wurden. Um etwaige Auswirkungen einer radiologisch bestimmten Progression auf die Lebensqualität sowie Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich. Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Olaparib statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist. Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p>

Stellungnehmer:

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)
	Das PFS ist im vorliegenden Fall in die Bewertung als patientenrelevanter Endpunkt einzubeziehen.	
IQWiG S. 37	<p>Der „geringere“ Nutzen wird seitens des IQWiG an folgenden Endpunkten festgemacht:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Morbiditätsendpunkt „Übelkeit und Erbrechen“ erhoben mit dem EORTC QLQ C-30 b) Nebenwirkungsendpunkt „Appetit vermindert (PT,UE)“: Anhaltspunkt für höheren Schaden c) Morbiditätsendpunkt „physische Funktion“ erhoben mit dem EORTC QLQ C-30 in der Subgruppe der Patienten ≥ 65 Jahre <p>Anmerkung: Die unerwünschten Ereignisse werden seitens EMA als beherrschbar beschrieben (s. oben). Dass die unter a) und b) seitens IQWiG als „nicht schwerwiegende/schwere Symptome“ klassifizierten Ereignisse kausal zu einem „geringeren Nutzen“ führen, erschließt sich nicht.</p>	<p>In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen der Studie Polo vor. Im Detail liegt bei den spezifischen UE für den Endpunkt Appetit vermindert (PT, UE) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib im Vergleich zu Placebo vor. Insgesamt lässt sich bei den Nebenwirkungen weder ein Vor- noch ein Nachteil feststellen.</p> <p>In der Gesamtschau wird der Nachteil in der Endpunktkategorie Morbidität nicht als derart schwerwiegend beurteilt, als dass dieser insgesamt die Feststellung eines geringeren Nutzens rechtfertigen würde.</p>

Stellungnehmer:

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)
	<p>Der Hersteller hatte die Effektmodifikation der Subgruppe der Patienten ≥ 65 Jahre im Endpunkt „physische Funktion“ nicht als fazitrelevant gewertet, da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorliegen. Das IQWiG hingegen zieht das Ergebnis für seine Bewertung heran.</p> <p>In seinen Methoden 6.0 schreibt das IQWiG bezogen auf Subgruppen allgemein: „Damit überhaupt eine gewisse Wahrscheinlichkeit für einen solchen Nachweis vorliegt, werden Subgruppenanalysen regelhaft nur dann durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst“. (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020) Mit 22 Patienten in der Olaparib-Gruppe gegenüber 10 Patienten in der Placebo-Gruppe ist dieses Kriterium gerade eben erfüllt. Im vorliegenden Fall wird folglich ein nur eingeschränkt aussagekräftiges Ergebnis zu einem solitären Endpunkt in einer sehr kleinen Subgruppe zur Herabstufung des Nutzens im gesamten Anwendungsgebiet herangezogen. Dies betrachtet Servier als nicht sachgerecht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die statistische Heterogenität im Morbiditätsendpunkt „physische Funktion“ erhoben mit dem EORTC QLQ C-30 in der Subgruppe der Patienten ≥ 65 Jahre sollte nicht zur Herabstufung des Nutzens in der Gesamtindikation herangezogen werden.</p>	

Literaturverzeichnis

Astra Zeneca GmbH (2020): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Modul 4 A. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4330/2020-11-30_Modul4A_Olaparib.pdf, zuletzt geprüft am 30.03.2021.

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V (DGHO) (2013): Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. Stand: August 2013. Berlin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V (Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO, Band 2).

European Medicines Agency (EMA) (2020): Assesment Report. Lynparza. Online verfügbar unter https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-003726-ii-0033-epar-assessment-report-variation_en.pdf, zuletzt geprüft am 30.03.2021.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): Allgemeine Methoden. Version 6.0 vom 05.11.2020. Online verfügbar unter https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf?rev=144030, zuletzt geprüft am 30.03.2021.

Servier Deutschland GmbH (2020): ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsdispersion. Online verfügbar unter https://www.servier.de/sites/default/files/media/Gebrauchsinformationen/Fachinfo_Onivyde%20pegyliert%20liposomal%204%2C3%20mg_Stand%20September%202019.pdf, zuletzt geprüft am 30.03.2021.

5.3 Stellungnahme: Seagen

Datum	01.April 2021
Stellungnahme zu	Olaparib/ Lynparza® beim Adenokarzinom des Pankreas Nutzenbewertungsverfahren 580
Stellungnahme von	Seagen®

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Adenokarzinom des Pankreas hat mit einer Lebenserwartung von nur ~ 5% nach 5 Jahren eine sehr schlechte Prognose. Diese hat sich in den letzten 2 Dekaden nicht verbessert. Vor diesem Hintergrund besteht ein hoher Bedarf an innovativen Behandlungen bei diesem Krankheitsbild (1,2).</p> <p>Das AMNOG-Verfahren zu Olaparib, das die Erhaltungstherapie von BRCA1,2-mutierten Adenokarzinom-Patienten umfasst, ist die erste Bewertung von G-BA / IQWiG für ein Arzneimittel gegen Bauchspeicheldrüsenkrebs (3).</p> <p>Seagen ist ein globales Biotechnologieunternehmen, das sich der Entwicklung transformativer Krebsmedikamente für eine Vielzahl von Tumorarten widmet. Seagen ist u.a. beim Pankreaskarzinom aktiv, eine der drei Indikationen, die das aktuelle Olaparib AMNOG-Verfahren umfasst und ist entsprechend von der Entscheidung des G-BA in dieser Indikation betroffen (4). Vor dem Hintergrund dieses Interesses soll mit dieser schriftlichen Erklärung das gegenseitige Verständnis dafür vertieft werden, wie der zusätzliche Nutzen beim Adenokarzinom des Pankreas bewertet werden kann.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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)
	<p>Anmerkung 1 - Endpunkte:</p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) sollte als relevant für Patienten akzeptiert werden.</p> <p>Die Zeit bis zur anschließenden Therapie (TTST) sollte relevant für Patienten angesehen werden.</p> <p>Begründung:</p> <p>Im IQWiG Bericht werden die klinischen Endpunkte PFS und TTST für Patienten als nicht relevant angesehen (3).</p> <p>PFS war der primäre Endpunkt innerhalb der POLO-Studie und wurde entsprechend von den beteiligten Gesundheitsbehörden und den Ethikkommissionen als zentraler Endpunkt unterstützt. Im</p>	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der Studie POLO über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgte mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Somit erfolgt die Erhebung der Morbidität nicht primär anhand von Krankheitssymptomen, sondern allein auf Basis von asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert sein kann, werden für die weitere Interpretation der PFS-Ergebnisse die vorliegenden Daten zur Morbidität und zur</p>

Stellungnehmer:

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)
	<p>öffentlichen Bericht zur Bewertung von Olaparib (EPAR, 1) verweist die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) auf die wissenschaftliche Beratungsgruppe für Onkologie (SAG), die konsultiert wurde, um die klinische Relevanz der beobachteten Verlängerung des PFS innerhalb der POLO Studie zu kommentieren: <i>'According to the majority of SAG members, the PFS benefit observed in the overall population is relevant when put into context of the very poor prognosis, the deterioration in pain and other symptoms that is generally expected after progression, (as evidence by the post-PD HRQoL analysis) the small population with gBRCA pancreatic cancer, the lack of therapies with demonstrated effect in this subset, and the good tolerability'</i> (1, Seite 82).</p> <p>Darüber hinaus wurde die Verzögerung der toxischen Zweitlinien-Chemotherapie (TTST), die generell mit einer sehr geringen Aktivität einhergeht, von der SAG als Vorteil angesehen.</p> <p>Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie DGHO hat wiederholt darauf hingewiesen, dass PFS als relevanter Endpunkt bei Patienten mit onkologischen Erkrankungen zu</p>	<p>gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind diesbezüglich potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird.</p> <p>Das verlängerte PFS unter Olaparib war in der Studie POLO nicht mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität oder Lebensqualität verbunden, sondern es zeigten sich Nachteile für Olaparib bezüglich der Symptomatik im Endpunkt Übelkeit und Erbrechen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die entsprechenden Endpunkte nur bis 30 Tage nach der Progression erhoben wurden. Um etwaige Auswirkungen einer radiologisch bestimmten Progression auf die Lebensqualität sowie Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich. Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Olaparib statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist. Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p>

Stellungnehmer:

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)
	<p>berücksichtigen ist (5). Endpunkte, die als klinisch relevant angesehen werden, sollten auch als relevant für Patienten angesehen werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>PFS und TTST sollten als relevant für Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas akzeptiert werden.</p>	
	<p>Kommentar 2 – Verhältnis von Nutzen und Risiko</p> <p>Eine ausgewogene Balancierung von Zusatznutzen und Risiken ist erforderlich:</p> <p>Begründung:</p> <p>In seiner Bewertung kommt IQWiG zu dem Schluss, dass die Behandlung mit Olaparib nur negative Effekte und keinen Nutzen hat, und legt nahe, dass es einen Hinweis auf einen <i>geringeren</i> Nutzen von Olaparib gibt (3). Insbesondere weist das IQWiG hin auf: i) Übelkeit und Erbrechen (gemäss EORTC QLQ-C30-Skala; HR</p>	<p>In der Gesamtschau wird der Nachteil in der Endpunktkategorie Morbidität nicht als derart schwerwiegend beurteilt, als dass dieser insgesamt die Feststellung eines geringeren Nutzens rechtfertigen würde. Somit wird festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer:

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)
	<p>2,60 [1,42; 4,77]); ii) körperliche Funktion bei Patienten > 65 Jahre (ebenfalls abgeleitet aus dem EORTC; HR 5,65 [1,11; 102,84]); und iii) das unerwünschte Ereignis ‚Appetitverlust‘ (HR 2,93 [1,36; 6,32]).</p> <p>Unberücksichtigt lässt das IQWiG bei seiner Bewertung den primären Studienendpunkt PFS und betrachtet auch die positiven Auswirkungen auf die Subskala der emotionalen Funktion des EORTC (HR 3,50 [1,50; 8,17]) nicht, auf die der Hersteller in seinem Dossier hinweist (6). Auch der positive Trend bzgl. ‚Zeit bis zum Fortschreiten des Schmerzes‘ innerhalb der von EMA zitierten EORTC QLQ-C30-Schmerzdomäne (HR 0,70 [0,44; 1,12]) wird vom IQWiG nicht berücksichtigt.</p> <p>Die Gesamterklärung vom IQWiG kontrastiert mit der Schlussfolgerung der EMA in ihrer abschließenden Abwägung von Nutzen und Risiken (1; Abschnitt 3.7.2.): <i>“Related to results, a statistically significant gain in median PFS of 3.6 months was shown and supported by a positive trend in PFS2 outcome. ... Considering</i></p>	

Stellungnehmer:

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)
	<p><i>the manageable safety profile, it can be concluded that the benefits outweigh the risks.”</i></p> <p>Die Diskrepanz zwischen der Gesamtbewertung von IQWiG (weniger Nutzen, d. H. Zusätzlicher Schaden) und der Überprüfung durch die EMA (Nutzen überwiegt das Risiko) ist aus verschiedenen Gründen bemerkenswert:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die EMA akzeptiert die gemeldeten Vorteile von Olaparib, während das IQWiG keinerlei (Zusatz-)nutzen von Olaparib sieht und den primären Studienendpunkt der POLO Studie, PFS als nicht relevant für Patienten missachtet. 2. Die EMA betrachtet das Sicherheitsprofil als ‚manageable‘, während das IQWiG das unerwünschte Ereignis „Appetitlosigkeit“ als Begründung für den Nachweis eines „geringeren Nutzens“ heranzieht. Es liegen hierbei keine Informationen bzgl. Zeit bis zum Verschwinden des „Appetitverlusts“ vor. 	

Stellungnehmer:

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)
	<p>3. In Bezug auf die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität kommt die EMA zu dem Schluss, dass im Vergleich zu Placebo keine statistisch signifikante oder klinisch bedeutsame Verschlechterung beobachtet wurde, und weist auf den positiven Trend in Bezug auf das ‚Fortschreiten der Schmerzen‘ hin. Stattdessen nutzt das IQWiG die negativen Auswirkungen auf die EORTC-Symptomskala ‚Übelkeit und Erbrechen‘ und die EORTC-Skala für ‚körperliche Funktionen‘ bei Patienten > 65 Jahre, um ihre Einschätzung bzgl ‚weniger Nutzen‘ weiter zu stützen.</p> <p>Die Gesamtbewertung der EMA (Nutzen überwiegt Risiko) widerspricht der Schlussfolgerung von IQWiG (kein Nutzen, aber zusätzlicher Schaden). Ein Ausgleich dieser widersprüchlichen Aussagen ist im Rahmen der G-BA-Bewertung notwendig.</p> <p>Bei der Kommentierung der ‚Patient Reported Outcomes‘, PRO ist wichtig zu erwähnen, dass es keinen Unterschied zwischen den</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studiengruppen hinsichtlich der globalen gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäss QLQ-C30 und des EQ-5D-VAS gibt, obwohl mit Olaparib eine aktive Behandlung zugefügt wurde.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Positive Behandlungseffekte von Olaparib, z. B. unter Berücksichtigung des primären Studienendpunkts, sollten anerkannt und angemessen gegen die beobachteten Nebenwirkungen abgewogen werden.</p> <p>Die Stabilität der patientenrelevanten Gesamtscores aus den PRO Erhebungen und die Verbesserungen der EORTC Subskala für emotionale Funktion sollten berücksichtigt und mit den Resultaten für die körperliche Funktionsskala des EORTC sowie mit den Ergebnissen bzgl. ‚Übelkeit und Erbrechen‘ abgewogen werden.</p>	

Literaturverzeichnis

- 1) European Medicines Agency. Assessment Report Lynparza. EMA195425/2020, Procedure No. EMEA/H/C/003726/II/0033. May 28th, 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-003726-ii-0033-epar-assessment-report-variation_en.pdf (Zugriff am 14.3.2021)
- 2) Beger HG, Rau B, Gansauge F et al. Pancreatic Cancer – Low Survival Rates. Dtsch Arztebl 2008; 105: 255-62
- 3) IQWiG. Bericht Nr. 1078 Olaparib (Pankreaskarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4331/2020-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Olaparib_D-581.pdf (Zugriff am 16.3.2021)
- 4) Coveler AL, Bajor DL, Masood A et al. Phase 1 study of SEA-CD40, gemcitabine, nab-paclitaxel, and pembrolizumab in patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). JCO 2020; 38. Suppl; TPS4671. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.TPS4671 (Zugriff am 14.3.2021)
- 5) Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. Band 2. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. Berlin, August 2013. https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf (Zugriff am 16.3.2021)
- 6) Astra Zeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Olaparib (Lynparza®) 2020. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4327/2020-11-30_Modul1_Olaparib.pdf (Zugriff am 24.3.2021)

5.4 Stellungnahme: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	06.04.2021
Stellungnahme zu	Olaparib / Lynparza Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Pankreas, BRCA1/2-Mutationen, Erhaltungstherapie
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Prinzregentenplatz 9 81675 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.03.2021 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführte Nutzenbewertung gem. §35a SGB V für den Wirkstoff Olaparib (Handelsname: Lynparza) im Anwendungsgebiet des Adenokarzinoms des Pankreas, BRCA1/2-Mutationen als Erhaltungstherapie.</p> <p>Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit einem weiteren zugelassenen Arzneimitteln der Wirkstoffklasse der PARP-Inhibitoren im Markt (Wirkstoff Niraparib) nimmt GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG gemäß Kap. 5 §19 VerfO G-BA zu allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung.</p>	
<p>Einbindung von medizinisch-fachlichen Beratern und von Patientenorganisationen / Patientenvertretern</p> <p>Für die vorliegende Bewertung von Olaparib im o.g. Anwendungsgebiet wurde eine medizinisch-fachliche Beratung durch die Einbindung eines externen Sachverständigen vom IQWiG vorgenommen.</p> <p>Nicht erfolgt ist hingegen eine Einbindung von Betroffenen bzw. von Patientenorganisationen. Aus Sicht von GSK können betroffene</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten bzw. deren Organisationen wertvolle Erfahrungen zu bestehenden und neuen Therapieoptionen im jeweiligen Krankheitsgebiet beitragen.</p> <p>GSK begrüßt die Einbindung und Transparenz von externen Sachverständigen und Betroffenen und fordert, dies auch für zukünftige Bewertungsverfahren regelhaft durchzuführen.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

5.5 Stellungnahme: DGHO, DGVS, AIO

Datum	6. April 2021
Stellungnahme zu	Olaparib Pankreaskarzinom
Stellungnahme von	<i>DGHO, DGVS, AIO</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DGVS, AIO

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung der Kombination Olaparib (Lynparza®) ist das erste Verfahren zu einem neuen Arzneimittel beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom. Olaparib ist zugelassen für die Erhaltungstherapie von Patient*innen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas haben und deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen Platin-haltigen Behandlung im Rahmen einer Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>abwartendes Verhalten</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>geringerer Zusatznutzen</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) entspricht den Leitlinien und dem Kontrollarm der Zulassungsstudie. Basis der frühen Nutzenbewertung ist POLO, eine prospektive, internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit einer 3:2 Randomisierung zugunsten des Olaparib-Arms. Eingeschlossen wurden 						G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	-	abwartendes Verhalten	beträchtlich	Hinweis	geringerer Zusatznutzen	Anhaltspunkt	
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																				
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																			
-	abwartendes Verhalten	beträchtlich	Hinweis	geringerer Zusatznutzen	Anhaltspunkt																			

Stellungnehmer: DGHO, DGVS, AIO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patient*innen mit Nachweis einer gBRCA1/2-Mutation ohne Progress unter einer platinhaltigen Induktionstherapie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Olaparib führte zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (7,4 vs 3,8 Monate; Median 3,6 Monate; HR 0,53; p = 0,004) und zur Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Therapie. • Olaparib führte nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Das wurde auch in der finalen Analyse der Gesamtüberlebenszeit vom 1. Juli 2020 bestätigt. Allerdings zeigte sich eine deutlich höhere Zahl von Langzeitüberlebenden im Olaparib-Arm (33,9 vs 17,8% nach 36 Monaten). • Die Rate schwerer Nebenwirkungen entspricht dem Substanzklassenspektrum von PARP-Inhibitoren. In allen Schweregraden ist die Nebenwirkungsrate gegenüber dem Placebo-Arm erhöht. • Die Auswertungen zur Lebensqualität und zum Patient-Reported-Outcome zeigen wenige signifikante Veränderungen, subjektiv belastend unter Olaparib sind Übelkeit und Erbrechen. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Olaparib in der Erhaltungstherapie den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). <p>In der frühen Nutzenbewertung ist Olaparib das erste neue Arzneimittel für das metastasierte Adenokarzinom des Pankreas. Es führt in der Subgruppe von Patient*innen mit gBRCA1/2-Mutationen zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zu einer höheren Rate von Langzeitüberlebenden. Da die Gesamtprognose der Patient*innen mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom extrem schlecht ist, kommt diesen Verbesserungen der Prognose eine besondere Bedeutung zu. Dieser Fortschritt wird auch von den behandelnden Ärzt*innen als Durchbruch erlebt.</p> <p>In der klinischen Situation entscheiden die Patient*innen individuell darüber, ob der mögliche Nutzen (Verlängerung des progressionsfreien Überlebens) den möglichen Schaden (Nebenwirkungen) aufwiegt. Olaparib soll den Patient*innen angeboten werden. Die Aufklärung soll umfassend sein, und den Aspekt einer hereditären Karzinombelastung beinhalten.</p>	
<p>2. Einleitung</p>	

Stellungnehmer: DGHO, DGVS, AIO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Pankreaskarzinom (Adenokarzinom des Pankreas) steht bei Frauen an sechster, bei Männern an zehnter Stelle der häufigsten, neu aufgetretenen Krebserkrankungen [1]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 70-75 Jahren, Personen mit genetischer oder erworbener Belastung können schon im frühen Erwachsenenalter erkranken [2]. Etwa 70% der Karzinome sind im Pankreaskopf lokalisiert.</p> <p>Bisher gibt es keine wirksamen Früherkennungsmaßnahmen, auch nicht bei Risikopersonen.</p> <p>Therapie und Prognose des Pankreaskarzinoms sind abhängig vom Krankheitsstadium bei Erstdiagnose. Beim lokal begrenzten Pankreaskarzinom steht die Operation an erster Stelle. Eine adjuvante Chemotherapie verbessert die Überlebensraten. Bei Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom ohne Fernmetastasen kann versucht werden, durch eine primär medikamentöse Tumortherapie den Status einer resektablen Erkrankung zu erreichen.</p> <p>Das Adenokarzinom des Pankreas gehört zu den Malignomen mit der höchsten krebsspezifischen Mortalität. Die Fortschritte in der Diagnostik und Therapie des Pankreaskarzinoms haben bisher nur in kleinen Subgruppen zu einer Senkung der Sterblichkeit geführt [3, 4].</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die große Mehrzahl der Patientinnen wird erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Bei Patient*innen mit Fernmetastasen hat die Therapie keinen kurativen Anspruch. Ziele sind die Linderung von Symptomen und der Verlängerung der Überlebenszeit. In der medikamentösen Therapie sind vor allem Zytostatika wirksam.</p> <p>Eine Chemotherapie sollte unmittelbar nach Nachweis eines histologisch gesicherten metastasierten Pankreaskarzinoms festgelegt werden. Die Dauer der Therapie und die Sequenz richtet sich nach der Verträglichkeit und den Behandlungszielen.</p> <p>Chemotherapie führt zu einer Verlängerung der Überlebenszeit und zur Verbesserung der Lebensqualität [5]. Sie sollte zeitnah bei Feststellung der Inoperabilität oder beim Nachweis von Metastasen begonnen werden.</p>	

Stellungnehmer: DGHO, DGVS, AIO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bis zum Jahr 2010 war die Therapie mit Gemcitabin der alleinige Standard. Die Remissionsraten liegen in den meisten großen klinischen Studien zwischen 5 und 10 %. Auch Patient*innen, die Remissionskriterien nicht erfüllen, können klinisch durch eine Symptomlinderung profitieren.</p> <p>Seit 2011 bzw. 2013 stehen für Patient*innen mit einem guten bis sehr guten Allgemeinzustand die Kombinationschemotherapien FOLFIRINOX und Gemcitabin plus nab-Paclitaxel zur Verfügung [6, 7]. Sie haben jeweils gegenüber Gemcitabin eine deutliche Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit gezeigt. Die Ansprechraten liegen in randomisierten Studien zwischen 23 und 32%, die mediane progressionsfreie Überlebenszeit bei 5-6 Monaten, die medianen Gesamtüberlebenszeiten bei 9-12 Monaten [6, 7].</p> <p>Eine Vielzahl von weiteren Substanzen wurde in Kombinationen mit Gemcitabin getestet. Dadurch können etwas höhere Remissionsraten und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens erzielt werden. Eine Verlängerung der Überlebenszeit ist möglich, der zeitliche Gewinn ist aber gering. Hierzu gehört der EGFR-Inhibitor Erlotinib.</p> <p>Ein neuer Ansatz ist die gezielte Therapie bei molekular definierten Subgruppen. Das Pankreaskarzinom ist genetisch gut charakterisiert und zeigte eine große Heterogenität. Bisher sind keine gezielten Arzneimittel auf der Basis prädiktiver Marker zugelassen.</p> <p>Personen mit BRCA1/2 Mutationen haben ein 2-6fach erhöhtes Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken. Das Risiko ist höher für Träger von BRCA2-Mutationen. Die Inzidenz von gBRCA1/2-Mutationen beim neu diagnostizierten Adenokarzinom des Pankreas beträgt bis zu 4-7% [8]. Retrospektive Daten zeigen im fortgeschrittenen Stadium ohne systemische Behandlung eine ungünstige Prognose, deuten aber auf ein besseres Ansprechen auf Platin-haltige Chemotherapie hin [9, 10].</p> <p>Olaparib war der erste zugelassene, orale, niedermolekulare PARP-Inhibitor.</p> <p>Daten zur Wirksamkeit von Olaparib in der Erhaltungstherapie nach Ansprechen auf eine platinhaltige Erstlinienchemotherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p>	

Stellungnehmer: DGHO, DGVS, AIO

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
<p>Tabelle 2: Medikamentöse Erhaltungstherapie mit Olaparib bei Patient*innen mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas nach Ansprechen auf eine platinhaltige Erstlinienchemotherapie</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Patient*innen</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>PFÜ² (HR³)</th> <th>ÜLZ⁴ (HR³)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Golan, 2019 [11, 12]</td> <td>gBRCA1/2 mut, kein Progress unter platinhaltiger Chemotherapie</td> <td>Placebo</td> <td>Olaparib</td> <td>154</td> <td>3,8 vs 7,4⁶ 0,53⁷ p = 0,0038</td> <td>19,2⁸ vs 19,0 0,83 p = 0,3487</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N - Anzahl Patient*innen; ² PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁵ gBRCA1/2 mut – Keimbahnmutationen von BRCA1 oder 2 mutiert; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; nicht signifikant;</p> <p>Aufgrund der vorliegenden Daten wurde Olaparib von der FDA im Dezember 2019 und von der EMA im Juli 2020 für die Erhaltungstherapie nach Erstlinienchemotherapie zugelassen.</p>							Erstautor / Jahr	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PFÜ ² (HR ³)	ÜLZ ⁴ (HR ³)	Golan, 2019 [11, 12]	gBRCA1/2 mut, kein Progress unter platinhaltiger Chemotherapie	Placebo	Olaparib	154	3,8 vs 7,4 ⁶ 0,53 ⁷ p = 0,0038	19,2 ⁸ vs 19,0 0,83 p = 0,3487
Erstautor / Jahr	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PFÜ ² (HR ³)	ÜLZ ⁴ (HR ³)														
Golan, 2019 [11, 12]	gBRCA1/2 mut, kein Progress unter platinhaltiger Chemotherapie	Placebo	Olaparib	154	3,8 vs 7,4 ⁶ 0,53 ⁷ p = 0,0038	19,2 ⁸ vs 19,0 0,83 p = 0,3487														

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

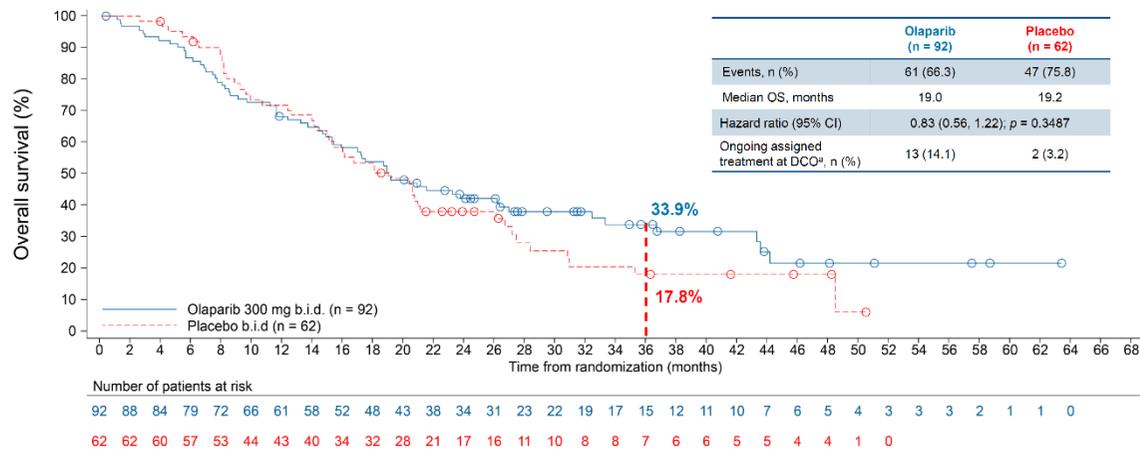
Stellungnehmer: DGHO, DGVS, AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Olaparib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Der G-BA hat abwartendes Verhalten als ZVT festgelegt. Das entspricht den Leitlinien der Fachgesellschaften.</p>	
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist POLO, eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Eingeschlossen wurden Patient*innen, bei denen vor Studieneinschluss eine gBRCA-Mutation nachweisbar war, und die eine platinhaltige Chemotherapie erhalten hatten. Die Randomisierung erfolgte 3:2 zugunsten des Olaparib-Arms. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [10]. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.</p> <p>Datenschnitt für das Dossier war der 15. Januar 2019. Darüber hinaus liegen inzwischen die Daten der finalen OS-Analyse vom 1. Juli 2020 vor [11].</p>	

Stellungnehmer: DGHO, DGVS, AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patient*innen metastasiertem Pankreaskarzinom. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie.</p> <p>Zum Datenschnitt vom Januar 2019 fand sich kein Unterschied zwischen den beiden Studienarmen. In der finalen Analyse der Gesamtüberlebenszeit war der Unterschied signifikant zugunsten des Olaparib-Arms, siehe Abbildung 2.</p> <p>Abbildung 2: Gesamtüberlebenszeit in der POLO-Studie [12]</p>	<p>Unter Berücksichtigung der besonders schlechten Prognose der Patienten mit Pankreaskarzinom fällt dem Gesamtüberleben im Anwendungsgebiet aus Sicht des G-BA eine besondere Relevanz zu. Jedoch stellt das Gesamtüberleben in der Studie Polo leider nur einen sekundären Endpunkt dar.</p>

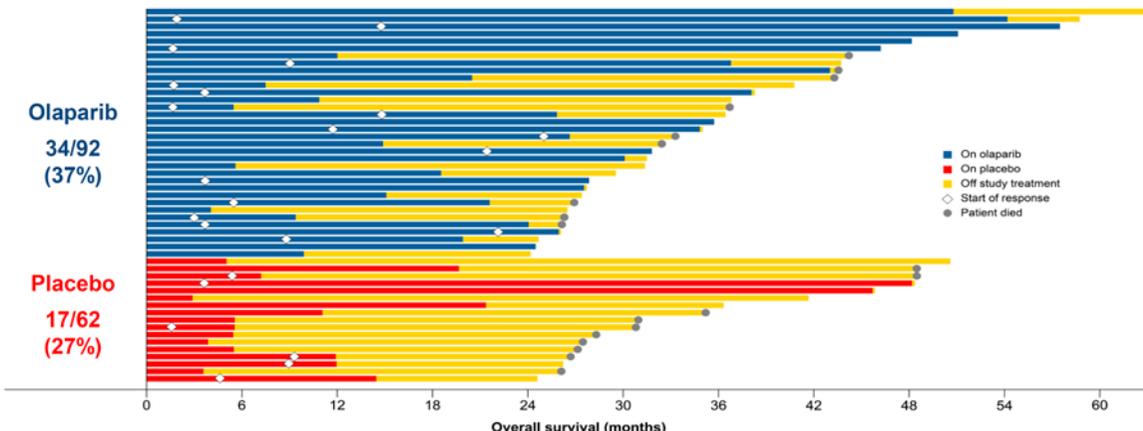
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------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



Die mediane Überlebenszeit liegt deutlich oberhalb der Ergebnisse anderer Studien zur medikamentösen Erstlinientherapie beim metastasierten Pankreaskarzinom. Dies reflektiert die Selektion auf Patient*innen mit Nachweis einer gBRCA1/2-Mutation und die Begrenzung auf Patient*innen ohne Progress unter platinhaltiger Induktionstherapie.

Nach 3 Jahren zeigt sich ein deutlich höherer Anteil von Langzeitüberlebenden im Olaparib-Arm mit 33,9 vs 17,8%. Auch bei Analyse der Patient*innen mit einer Überlebenszeit >2 Jahre zeigt sich deutlich der Einfluss der Einnahme von Olaparib, siehe Abbildung 3.

Stellungnehmer: DGHO, DGVS, AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Abbildung 3: Analyse der Langzeitüberlebenden (>2 Jahre) in der POLO-Studie [11]</p>  <p>16 der 64 Patient*innen im Kontrollarm erhielten Olaparib bei Krankheitsprogress (25,8%). Das kann einen Einfluss auf die Auswertung dahingehend haben, dass der Einfluss von Olaparib auf die Gesamtüberlebenszeit unterschätzt wird.</p>	

Stellungnehmer: DGHO, DGVS, AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Zeit bis zur nächsten Therapie</p> <p>Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Hier fand sich ein deutlicher, statistisch signifikanter Unterschied mit 7,4 vs 3,8 Monaten zugunsten von Olaparib mit einem Unterschied im Median von 3,6 Monaten und einer Hazard Ratio von 0,53.</p> <p>In der Studie wurde zusätzlich die Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression (PFS2) analysiert. Hier zeigte sich zum Zeitpunkt der finalen OS-Analyse ein deutlicher Unterschied zugunsten von Olaparib mit 16,9 vs 9,3 Monaten (Median 7,3 Monate; HR 0,69; p = 0,0613) [12].</p> <p>Auch die Rate kompletter Remissionen wurde durch Olaparib mit 14,7% gegenüber 0% in der Placebogruppe gesteigert.</p> <p>Die Zeit bis zur nächsten Therapie (TFST) ist signifikant länger im Olaparib- als im Placebo-Arm mit 9,0 vs 5,4 Monaten (Median 3,6 Monaten; HR 0,44; p < 0,0001).</p>	
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität (QoL) / Patient-Reported Outcome</p> <p>Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden mittels EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-PAN26 und EQ-5D VAS erhoben. Hierbei zeigten sich im EORTC-QLQ-C30 bei Übelkeit/Erbrechen signifikante Unterschiede zuungunsten von Olaparib. In EORTC-QLQ-PAN26 und EQ-5D VAS ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Einschränkend muss festgehalten werden, dass diese Instrumente nicht für die Erfassung von QoL in der Situation der kontrollierten, sich in einer Remission befindlichen Erkrankung validiert sind. Ein zweiter</p>	

Stellungnehmer: DGHO, DGVS, AIO

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)
	Schwachpunkt der QLQ-Analyse ist, dass Patient*innen lediglich bis zur Progression verfolgt und evaluiert worden sind. Über die Therapiedauer hinausgehende Effekte können so nicht dokumentiert werden.	
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag bei 40% im Olaparib-Arm versus 23% im Placebo-Arm. Häufigste Nebenwirkungen von Olaparib im CTCAE Grad 3/4 waren Anämie (11%), Fatigue (5%), Appetitlosigkeit (3%) und Erbrechen (1%).</p> <p>Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 5% im Olaparib- versus 1% im Kontroll-Arm.</p>	
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG wurde ohne Beteiligung von Patient*innen erstellt. Kritischer Punkt im IQWiG-Bericht ist das Fehlen einer angemessenen Methodik, um die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens als patientenrelevanten Nutzen zu erfassen.</p>	

Stellungnehmer: DGHO, DGVS, AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Olaparib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [13, 14].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Olaparib Erhaltungstherapie: 3</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Das Pankreaskarzinom gehört zu den Neoplasien mit dem höchsten ungedeckten medizinischen Bedarf. Neue Behandlungsansätze sind dringend erforderlich.</p> <p>Einer dieser Ansätze ist die gezielte Therapie mit PARP-Inhibitoren. Sie sind wirksam bei Patient*innen mit Defekten der homologen DNS-Rekombination (HRD), insbesondere bei Patient*innen mit BRCA1/2-Mutationen. PARP-Inhibitoren wie Olaparib sind inzwischen fester Bestandteil der Therapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom. Olaparib ist ebenfalls zugelassen beim HER2- Mammakarzinom und beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom, jeweils bei Patient*innen mit Nachweis einer BRCA1/2-Mutation.</p> <p>Patient*innen mit einer Keimbahnmutation von BRCA1 oder BRCA2 haben ein erhöhtes Risiko, auch an einem Pankreaskarzinom zu erkranken. Das Risiko betrifft insbesondere Patient*innen mit einer BRCA2-Mutation.</p>	<p>In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Olaparib kann im vorliegenden Anwendungsgebiet eine relevante Therapieoption darstellen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGVS, AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das Konzept der POLO-Studie orientiert sich am Konzept der Studien zu PARPi beim Ovarialkarzinom. Bei Patient*innen ohne Progress unter einer platinhaltige Induktionstherapie wurde Olaparib versus Placebo randomisiert. Das Durchschnittsalter der Patient*innen lag mit 57 Jahren deutlich unter dem Altersmedian aller Patient*innen mit Adenokarzinom des Pankreas. Olaparib führte zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber Placebo . Die Gesamtüberlebenszeit wurde nicht verlängert. Bemerkenswert ist allerdings, dass bei einem Teil der Patient*innen hierdurch eine deutliche Veränderung der sonst kurzfristig infausten Pronose erzielt werden kann: Die 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit ist mit 33,9 gegenüber 17.8% fast verdoppelt. Dies bedeutet, dass ein Drittel der Patient*innen nach 3 Jahren noch lebt – eine deutliche Verbesserung gegenüber der bei der Tumorentität gewohnten Überlebensprognose.</p> <p>Auch zeigte sich keine Verbesserung von Parametern der Lebensqualität. Übelkeit und Erbrechen verschlechterten die Überlebenszeit.</p> <p>Wie gehen wir mit den Daten um? Entscheidend ist das initiale, umfassende Gespräch mit den betroffenen Patient*innen. Das Gespräch, in der Regel sind es auch mehrere Gespräche, soll diese Inhalte beinhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Art der Erkrankung - Prognose der Erkrankung - Möglichkeit von vererbten BRCA-Keimbahnmutationen und BRCA-assoziierten Krebserkrankungen beim Indexpatienten und der Familie - Option einer Erhaltungstherapie mit Olaparib unter Abwägung von Nutzen (Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit) und Schaden (Nebenwirkungen) 	

Stellungnehmer: DGHO, DGVS, AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Daraus leitet sich das weitere Vorgehen ab. Bei Zustimmung sollten Patient*innen im Alter <50 Jahre oder solche mit einer familiären Belastung durch BRCA-assoziierte Tumorerkrankungen wie Ovarial-, Mamma-, Prostata- oder Pankreaskarzinom primär einer Humangenetischen Beratung zugeführt werden.</p> <p>Patient*innen >50 Jahre mit negativer Familienanamnese und ohne bisherige Durchführung einer primären NGS Diagnostik aus dem Tumorgewebe sollten innerhalb von 4 Monaten nach Therapiebeginn Zugang zur BRCA Diagnostik erhalten, wenn sie für eine Platin-basierte Therapie geeignet sind und zumindest eine Stabilisierung des Krankheitsbildes erleben. Sollte keine Platin-basierte Erstenlinientherapie bisher durchgeführt worden sein und der Nachweis einer BRCA-Mutation gegeben ist, dann sollte bei einem weiteren Progress die Therapie auf eine Platin-basierte Chemotherapie umgestellt werden.</p> <p>Mit Olaparib steht jetzt eine zugelassene Erhaltungstherapie in der Erstlinientherapie des metastasierte Pankreaskarzinom für die kleine Gruppe der Patient*innen mit gBRCA1/2 Mutation zur Verfügung.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Ying H, Dey P, Yao W et al.: Genetics and biology of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Genes Dev* 30:355-385, 2016. DOI: [10.1101/gad.275776.115](https://doi.org/10.1101/gad.275776.115)
3. Oettle H et al.: Pankreaskarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/pankreaskarzinom/@@guideline/html/index.html>
4. AWMF Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und der Deutschen Krebsgesellschaft: Exokrines Pankreaskarzinom 2013, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-010OL.html>
5. Glimelius B, Hoffman K, Sjöden PO et al.: Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996; 7:593-600. PMID: [8879373](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8879373/)
6. Von Hoff D, Ervin T, Arena FP et al.: Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 369_1691-1703, 2013. DOI: [10.1056/NEJMoa1304369](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304369)
7. Conroy T, Desseigne F, Ychoux M et al.: FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 364:1817-1825, 2011. DOI: [10.1056/NEJMoa1011923](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011923)
8. Holter S, Borgida A, Dodd A et al.: Germline BRCA Mutations in a Large Clinic-Based Cohort of Patients With Pancreatic Adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 33:3124-3129, 2015. DOI: [10.1200/JCO.2014.59.7401](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.7401)
9. Golan T, Kanji ZS, Epelbaum R, et al.: Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. *Br J Cancer* 111:1132-1138, 2014. DOI: [10.1038/bjc.2014.418](https://doi.org/10.1038/bjc.2014.418)
10. Blair AB, Groot VP, Gemenetzis G et al.: BRCA1/BRCA2 Germline Mutation Carriers and Sporadic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *J Am Coll Surg* 226:630-637, 2018. DOI: [10.1016/j.jamcollsurg.2017.12.021](https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2017.12.021) <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.418>
11. Golan T, Hammel P, Reni M et al.: Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 381:317-327, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1903387](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903387)
12. Golan T, Hammel P, Reni M et al.: Overall survival from the phase 3 POLO trial: Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. ASCO GI 2021 (Abstract). *J Clin Oncol* 39, suppl. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.378
13. Cherny 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)
14. Cherny 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) <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249>

-

5.6 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	6.4.2021
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)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. März 2021 eine IQWiG-Nutzenbewertung zu Olaparib (Lynparza) von AstraZeneca GmbH veröffentlicht.</p> <p>Olaparib im neuen Anwendungsgebiet ist u.a. zugelassen als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas haben und deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen Platin-haltigen Behandlung im Rahmen einer Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA beobachtendes Abwarten fest.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen. Die Beurteilung ergibt sich aus negativen Effekten bei der Lebensqualität und der Symptomatik. Weitere positive Effekte bei PFS, der Zeit bis zur ersten Folgetherapie sowie der Lebensqualität werden nicht berücksichtigt. Der Hersteller beansprucht insgesamt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	
Methodisches Vorgehen der IQWiG-Nutzenbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Methodisches Vorgehen der IQWiG-Nutzenbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AMNOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien und zu berücksichtigten Endpunkten.</p> <p>Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Die damit jedoch verbundenen Probleme wurden seitens des vfa stets in den Stellungnahmen zu den zurückliegenden Verfahren ausführlich beschrieben. Insb. nach einem halben Jahr der nun geltenden Vorgehensweise erscheint ein Verzicht auf integrale Bestandteile der Nutzenbewertung, die im Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ vorliegen, als nicht mehr vertretbar. Denn nur diese Kommentare können die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung und des Stellungnahmeverfahrens sicherstellen. Mit dem Wegfall der begründenden Kommentare ist die Nutzenbewertung aktuell in wesentlichen Teilen weder nachvollziehbar noch transparent.</p> <p>Im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens muss das IQWiG die volle Funktionalität seiner Bewertungsprozesse gewährleisten und zur umfassenden</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kommentierung der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers zurückkehren.</p>	
<p>Progressionsfreies Überleben ist als patientenrelevanter Endpunkt zu akzeptieren Für das progressionsfreie Überleben (PFS) liegen nach Angaben des Herstellers relevante statistisch signifikante Vorteile vor. Das IQWiG schließt den Endpunkt PFS aus seiner Bewertung aus. Hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS bestehen jedoch unterschiedliche Auffassungen im G-BA. Diese unterschiedlichen Auffassungen werden bei der Beurteilung der Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Die Aberkennung der Patientenrelevanz des Endpunktes steht zugleich 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 stellt damit offenkundig einen Sonderweg 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.</p>	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der Studie POLO über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgte mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Somit erfolgt die Erhebung der Morbidität nicht primär anhand von Krankheitssymptomen, sondern allein auf Basis von asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert sein kann, werden für die weitere Interpretation der PFS-Ergebnisse die vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind diesbezüglich potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird.</p> <p>Das verlängerte PFS unter Olaparib war in der Studie POLO nicht mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität oder Lebensqualität verbunden, sondern es zeigten sich Nachteile für Olaparib bezüglich der Symptomatik im Endpunkt Übelkeit und Erbrechen. Dabei ist zu</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	berücksichtigen, dass die entsprechenden Endpunkte nur bis 30 Tage nach der Progression erhoben wurden. Um etwaige Auswirkungen einer radiologisch bestimmten Progression auf die Lebensqualität sowie Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich. Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Olaparib statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist. Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.
<p>Positiver Effekt bei der „Zeit bis zur Folgetherapie (TFST und TSST)“ ist zu berücksichtigen Für den Endpunkt „Zeit bis zur Folgetherapie (TFST und TSST)“ liegen nach Angaben des Herstellers im Dossier sehr große und konsistente Effekt zugunsten von Olaparib vor. Dieser Endpunkt wird vom IQWiG ausgeschlossen. Nach Auffassung des vfa, ist der Endpunkt unmittelbar patientenrelevant und ist daher in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Die unmittelbare Patientenrelevanz der Vermeidung oder Verzögerung der Folgetherapie als nächstfolgender Therapielinie wurde aufgrund der damit unweigerlich verbundenen Belastungen und relevanten Nebenwirkungen auch durch die medizinischen Fachgesellschaften DGHO, DGS, AGO und DGGG in den zurückliegenden Verfahren (z.B. bei CDK-Inhibitoren) deutlich dargelegt.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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:	

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Mündliche Anhörung

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

hier: Olaparib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 26. April 2021

von 10:01 Uhr bis 10:47 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Dr. Büchner
Frau Dr. Münz-Wollny
Herr Couybes
Herr Dr. Bergner

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Servier Deutschland GmbH:**

Frau Glaser
Frau Dr. Klein

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Seagen:**

Herr Prof. Dr. Ruof
Herr Koch

Angemeldete Teilnehmer der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Kirscher
Frau Dr. Wacker

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer für die **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO):**

Herr Prof. Dr. Arnold

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V. (DGVS):**

Herr Prof. Dr. Seufferlein

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:01 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundeszuschusses. Wir sind im Stellungnahmeverfahren AMNOG, erste Anhörung am heutigen Tage, § 35 a, Olaparib, neues Anwendungsgebiet. Basis der Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. März 2021, zu der Stellung genommen haben zum einen AstraZeneca als pharmazeutischer Unternehmer, dann als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie und als weitere Stellungnehmer als Unternehmen, GSK, Servier, Seagen und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wir führen wieder ein Wortprotokoll; deshalb muss ich zunächst die Anwesenheit feststellen, damit wir das entsprechend dokumentieren können. Für AstraZeneca müssten uns heute Vormittag und auch bei der nächsten Anhörung begleiten Frau Dr. Büchner, Frau Dr. Münz-Wollny, Herr Couybes und Herr Dr. Bergner, für die Fachgesellschaften Herr Professor Arnold für die Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und für die AIO – Herr Arnold ist abgänglich oder ist er im Chat? Nein –, Herr Professor Dr. Wörmann, Herr Professor Dr. Seufferlein für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Frau Glaser und Frau Dr. Klein für Servier, Herr Professor Dr. Ruof und Herr Koch für Seagan, Herr Dr. Kirschner und Frau Dr. Wacker für GlaxoSmithKline und Herr Dr. Rasch für den vfa. – Herr Rasch, wir haben wieder zwei harte Tage. Sie müssen auch alles mitmachen.

Herr Dr. Rasch (vfa): Es ist bei Weitem nie so hart, wie bei Ihnen, Herr Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann haben wir alle. Ist noch jemand zugeschaltet, der noch nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall. Dann müssen wir nur aufpassen, wenn Herr Arnold hereinkommt, damit wir das entsprechend dokumentieren können. Danke schön. – Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, auf die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung des IQWiG einzugehen, und danach würden wir in die muntere Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Ich nehme an, Sie dürfen das wieder machen, Frau Dr. Büchner; Sie haben das große Los gezogen. – Bitte schön, Frau Büchner, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Vielen Dank, Herr Professor Hecken – Sehr geehrtes Gremium! Wir haben in dieser Woche drei Olaparib-Anhörungen vor uns. Jetzt geht es um die Erstlinienerhaltungstherapie des Keimbahn-BRCA1/2-mutierten metastasierten Adenokarzinoms des Pankreas. Das ist tatsächlich die erste überhaupt jemals stattfindende Anhörung zum Pankreaskarzinom.

Vielleicht vorab kurz zu meinem Team: Ich bin hier mit Frau Dr. Münz-Wollny und Herrn Dr. Bergner aus der Medizin und Herrn Couybes und ich selber aus dem Bereich Marktzugang, Gesundheitspolitik und Erstattung.

Ich möchte im Wesentlichen zwei Punkte ansprechen, zum einen kurz die Krankheitssituation des metastasierten Pankreaskarzinoms beschreiben, und im Anschluss möchte ich auf die Ergebnisse der POLO-Studie zu sprechen kommen. Das Pankreaskarzinom ist ein besonders

tödlicher Tumor. Er hat die schlechteste Prognose aller soliden Tumoren. Das Fünfjahresüberleben liegt bei 4,2 Prozent. Wenn man die Hauptgruppe der Patientinnen und Patienten anschaut, die meistens aufgrund fehlender spezifischer Symptomatik erst in einem späten und dann zumeist inoperablen Stadium diagnostiziert werden, dann liegt die Fünfjahresüberlebensrate noch mal deutlich niedriger bei unter 1 Prozent.

(Es spielt Musik)

Die Musik kommt nicht von mir.

(Zuruf: Klingt aber irgendwie beruhigend.)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich lasse gleich den Gin Tonic servieren, Frau Dr. Büchner, dann gleiten wir so in die Woche hinein. – Es wird gleich abgestellt. Passt aber zum Pankreas.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Eigentlich mehr zu chronischen Erkrankungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): – Ich frage mich, Herr Professor Wörmann, wie man die Musik stenografieren kann; das ist jetzt die große Herausforderung. – Frau Dr. Büchner, Sie haben noch mal das Wort. Jetzt sind wir alle tiefenentspannt. – Bitte.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Ich dachte, es reicht Ihnen schon.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, nein, ich bin leidensfähig. Wer neun Jahre beim G-BA ist, der ist so flott nicht aus der Fassung zu bringen. Wir machen das in aller Ruhe. – Okay, bitte.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Gut. – Noch einmal zurück zu dem tatsächlich sehr ernsten Thema: Wenn man sich dieses nicht mehr operable Patientenkollektiv anschaut, dann liegt die Fünfjahresüberlebensrate sogar bei unter 1 Prozent. In den letzten Jahren hat es im Gegensatz zu sehr vielen anderen soliden Tumorentitäten im Bereich Prostatakarzinom fast keine Verbesserung bei der Prognose oder auch Erweiterung bei der Therapieoption gegeben. Die Behandlungsmöglichkeiten sind nach wie vor sehr limitiert. Das lag nicht daran, dass nicht geforscht wurde, es gab in den vergangenen Jahrzehnten durchaus Studien für das Pankreaskarzinom. Diese waren aber immer erfolglos und haben nicht zu weiteren Zulassungen geführt, sodass für Patienten mit einem guten Allgemeinzustand seit vielen Jahren der Therapiestandard in der Erstlinie der gleiche ist, nämlich eine platinhaltige Chemotherapie, in diesem Fall das sogenannte FOLFIRINOX-Regime oder auch die Therapie mit Gemcitabin plus Nab-Paclitaxel.

Trotz dieser tatsächlich sehr aggressiven und intensiven Therapieregime beträgt die Überlebenszeit im Median nur elf Monate. Was sicherlich erschwerend hinzukommt, ist, dass die Chemotherapie häufig aufgrund von signifikanter Toxizität vorzeitig beendet werden muss. In diesem Therapiefeld ist Olaparib die erste neue Innovation seit vielen Jahren. Sie steht zwar nur einer spezifischen Biomarker-selektierten Patientenpopulation zur Verfügung, gleichwohl ist es eine sehr wertvolle Ergänzung. Olaparib wird in diesem Kontext als Erhaltungstherapie verabreicht, und zwar für Patientinnen und Patienten nach mindestens 16 Wochen platinhaltiger Behandlung in der Erstlinienchemotherapie, die nicht progredient waren. Durch die Erhaltungstherapie soll in diesem Kontext die Tumor- und Symptomkontrolle länger aufrechterhalten werden und gleichzeitig die Patientinnen und Patienten nicht über die Maßen mit Nebenwirkungen belasten werden, was sich bestenfalls in dem Aufrechterhalten

einer entsprechend Lebensqualität zeigen sollte. Gleichbleibend heißt hier: gegenüber beobachtendem Abwarten. Das muss man im Hinterkopf behalten.

Kurz noch zu dem BRCA-Kollektiv, über das wir hier sprechen: Lediglich 6,4 Prozent der Pankreaspatienten in Deutschland weisen eine BRCA-Mutation auf. Wenn wir die zusätzliche Einschränkung dieser 16-wöchigen platinhaltigen Chemotherapie berücksichtigen, dann betrifft das Kollektiv, über das wir sprechen, lediglich 0,2 Prozent aller Pankreaskarzinompatienten in Deutschland. Die BRCA-mutierten Patientinnen und Patienten sind deutlich jünger als die gesamte Kohorte mit im Median 63 Jahren im Vergleich zu 74 Jahren.

Wir haben für das Dossier die primäre Datenanalyse, also den Datenschnitt DCO1 der POLO-Studie eingereicht. Nach Einreichung des Dossiers wurde der zweite und finale Datenschnitt zum OS der POLO-Studie publiziert. Die Daten haben wir dann mit der Stellungnahme vollumfänglich nachgereicht, also der DCO2. Insgesamt bestätigen sich die Ergebnisse des DCO1. Wir sehen auch unter der längeren Nachbeobachtungszeit signifikante Vorteile in den Wirksamkeitsendpunkten, und wir sehen geringfügige Änderungen der Ergebnisse zu den bekannten Nebenwirkungen.

Insgesamt kann man sagen, dass im DCO2 die Hazard Ratios im Vergleich zum DCO1 von allen Wirksamkeitsendpunkten leicht verbessert sind. Das führt dazu, dass wir bei der Zeit bis zur zweiten Folgetherapie, der TSST, einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt zugunsten von Olaparib sehen mit einem Hazard Ratio von 0,61.

Das Gesamtüberleben zeigt weiterhin einen numerischen Vorteil mit einer Verbesserung der Hazard Ratio von 0,91 auf 0,83. Was hier vielleicht interessant ist, noch mal im Hinterkopf zu haben: Wenn wir uns das langfristige Überleben anschauen, einmal zum Zeitpunkt zwei Jahre und einmal zum Zeitpunkt drei Jahre, dann sehen wir, dass nach zwei Jahren bemerkenswerterweise noch 37 Prozent der Patienten am Leben sind und nach drei Jahren immer noch 34 Prozent im Vergleich zu 17,8 Prozent im Vergleichsarm, was für Patientinnen und Patienten mit einem metastasierten Pankreaskarzinom ein sehr wertvoller Zeitpunkt und auf jeden Fall von großer Relevanz ist.

Bei der patientenberichteten Morbidität, der Lebensqualität, Gesundheitszustand gab es keine relevanten Unterschiede. Im Vergleich zur zVT, also beobachtendes Abwarten, zeigt sich ein gleichbleibend guter Gesundheitszustand und eine gleichbleibend gute Lebensqualität sowohl für die 10- als auch für die 15-Prozent-Auswertung. Das ist auch deshalb positiv zu bewerten, als dass der Vergleich beobachtendes Abwarten kein aktiver Komparator ist.

Das IQWiG hatte im DCO1 noch eine Effektmodifikation in der Funktionsskala physische Funktion aus dem QLQ-C30 bei Patientinnen und Patienten über 65 gesehen. Das zeigt sich im DCO2-Datenschnitt nicht mehr; sollte somit auch nicht mehr fazitrelevant sein. Hinsichtlich der Sicherheit sehen wir im DCO2 trotz der 1,4-mal längeren medianen Behandlungszeit nur wenige neue UE und keine über das bekannte Sicherheitsprofil hinausgehende. So sehen wir im DCO2 UE der SOC-Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums, die von nicht schwerer Ausprägung sind. Des Weiteren zeigen sich Nachteile bei den UE der SOC-Erkrankung, des Blutes und des Lymphsystems und die SUE-Anämie. Das sind alles ernstzunehmende Nebenwirkungen, die für die Patientinnen und Patienten belastend sein können. Der Umgang mit diesen ist zumindest gut bekannt und dadurch im Versorgungsalltag

gut handhabbar. Es ist auch festzustellen, dass wir keine Therapieabbrüche aufgrund von Anämien sehen.

Insgesamt war die Therapieabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse im Olaparibarm gering. Wir sehen 8,9 Prozent im DCO2, was aus unserer Sicht für ein akzeptables Nebenwirkungsprofil spricht. So kommt die EMA in ihrer Bewertung ebenfalls zu einer positiven Nutzen-Risiko-Abwägung. Die EMA hat im EPAR ausdrücklich festgestellt, dass Olaparib auch in der Pankreaskarzinomindikation über ein handhabbares Sicherheitsprofil verfügt, sodass wir zusammenfassend unter Betrachtung aller Wirksamkeitsendpunkte und unter Berücksichtigung der Aufrechterhaltung der guten Lebensqualität und des bekannten handhabbaren Sicherheitsprofils feststellen können, dass Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten eine deutliche Verlängerung des PFS-Vorteils zeigt, eine nahezu Verdoppelung der chemotherapiefreien Zeit, und es ermöglicht zudem das Langzeitüberleben für eine spezielle Patientengruppe, woraus sich aus unserer Sicht ein Zusatznutzen für diese kleine und sehr klar abgrenzbare Patientenpopulation ableiten lässt. – Damit, Herr Professor Hecken, übergebe ich das Wort zurück an Sie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Büchner, für diese Einführung. Meine erste Frage geht an die Kliniker. Sie haben den entscheidenden Punkt angesprochen. Ich lasse einmal die DCO2-Daten, die die Stellungnehmer nicht kennen, außen vor. Wir haben auf der Basis der zunächst vorgelegten Unterlagen die Dossierbewertung des IQWiG. Da sehen wir in der Bewertung, die wir alle kennen, dass das IQWiG bei den patientenberichteten Endpunkten zur Morbidität und Lebensqualität sowie bei den Nebenwirkungen faktisch ausschließlich Nachteile für die Behandlung mit Olaparib zeigt. Sie sprechen von einem handhabbaren Sicherheitsprofil. Deshalb meine Frage an die Kliniker, also an Herrn Wörmann und Herrn Seufferlein: Wie ist Ihre Einschätzung hinsichtlich der Nebenwirkungen? Wie belastend sind diese Nebenwirkungen für die Patientinnen und Patienten, und wie schätzen Sie die Handhabbarkeit ein? – Erster Teil.

Der zweite Teil ist die Diskussion, die wir immer führen: Wir haben in der POLO-Studie bislang jedenfalls keinen Überlebensvorteil für die Patienten auf der Basis der der Dossierbewertung zugrunde liegenden Daten gesehen. Deshalb ist es an dieser Stelle wieder ganz entscheidend, wie Sie vor diesem Hintergrund die in der Studie beobachtete Verlängerung der Zeit bis zum Progress einschätzen. Die Diskussion haben wir an dieser Stelle schon vielfach geführt. Bei den doch stärker ins Gewicht fallenden Nebenwirkungen kommt der Frage, wie die Verlangsamung des Progresses zu werten ist, eine ganz entscheidende und wichtige Bedeutung zu. Damit sollten wir vielleicht beginnen. Wer möchte dazu? – Herr Professor Wörmann hat sich schon gemeldet und dann Herr Professor Seufferlein. Herr Professor Wörmann, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich fange kurz mit einem kleinen Disclaimer an, sowohl für die jetzige als auch für die morgige Anhörung. In den Kliniken gibt es zurzeit ein Kontinuum von Notfallsitzungen bezüglich der Verteilung von Personal, weil die Intensivstationen mit den Covid-19-Patienten so massiv belegt sind, sodass es zu Verschiebungen kommt. Das heißt, wenn einige Kliniker, die in der Klinikleitung aktiv sind, nicht oder nicht rechtzeitig hier sind, müssen Sie das bitte nachsehen. Das ist nicht nur sehr dramatisch, das ist vor Ort ziemlich schrecklich, was wir da im Moment managen müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Ich kann das nutzen, um zu sagen, Herr Professor Arnold ist jetzt auch da. – Also, Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der zweite, der übergeordnete Punkt, ist: Wir haben jetzt dreimal Olaparib. Ja, was die Nebenwirkungen angeht, können wir das, glaube ich, sehr sinnvoll miteinander kombinieren, weil es da wenig organspezifische Nebenwirkungen gibt. Übergeordnet sehen wir allerdings hier doch wieder ein Beispiel dafür, dass man solche neuen Arzneimittel nicht in Basket Trials untersuchen kann, sondern dass man das vor dem Hintergrund der jeweiligen spezifischen Organbehandlung sehen muss. Deshalb sind nachher Pankreas und morgen Ovarial- und Prostatakarzinom ganz unterschiedlich zu sehen.

Was die Experten betrifft, sind wir heute Morgen extrem gut besetzt. Professor Seufferlein ist neben seiner Tätigkeit in Ulm derzeit gleichzeitig Präsident der Deutschen Krebsgesellschaft, und Herr Professor Arnold haben wir auch deshalb gebeten, weil er dieses Thema in der European Society Medical Oncology mit betreut. Deshalb gehe ich jetzt nicht weiter in die Details. Ich glaube, Herr Professor Seufferlein ist der nächst Geeignete.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Dann Herr Seufferlein, danach würde ich auch Herrn Arnold die Möglichkeit geben; er hat die Frage schon mitgehört, zu antworten. – Herr Professor Seufferlein, bitte.

Herr Prof. Dr. Seufferlein (DGVS): Herr Hecken, vielen Dank, und auch vielen Dank an Herrn Wörmann. – Ich koordiniere auch die S3-Leitlinie Pankreaskarzinom, deshalb bin ich mit dem Thema befasst und vertraut; wir haben gerade das Update gemacht.

Zur Handhabbarkeit: Das Nebenwirkungsprofil von Olaparib ist, was die Verträglichkeit angeht, relativ gut. Wir haben als Nebenwirkungen eigentlich nur Übelkeit und Erbrechen, und das ist für Patienten sehr gut händelbar. Was die Lebensqualitätsanalyse angeht, muss man sagen, haben wir leider nur Daten bis zum Progress, und der Progress tritt in der Kontrollgruppe früher ein und da ist eine Dreifach-Chemotherapie für Patienten durchaus belastend. Das hat zur Konsequenz, dass gerade bei dem Dreifach-Chemotherapieprotokoll sehr häufig Modifikationen, Dosisescalationen durchgeführt werden müssen und das Oxaliplatin als Komponente dieses Protokolls eine hohe Rate an Polyneuropathie hat, was für die Patienten durchaus belastend ist. Das ist eine kumulative Dosis. Das heißt, je mehr ich von Oxaliplatin habe, umso höher ist das Risiko und die Wahrscheinlichkeit für eine schwere Polyneuropathie, die auch persistierend ist, sodass die Lebensqualitätsanalyse ein wenig verzerrt und leider, wie üblich, nur bis zum Progress durchgeführt worden ist.

Der Überlebensvorteil ist: Wir haben beim Pankreaskarzinom wenig Fortschritte und wenig Subgruppen. Das ist die erste Subgruppe, die wir sehen, die mit den BCRA1/2 Keimbahnmutationen sehr klein ist, die tatsächlich in zweierlei Hinsicht profitiert. In der einen Hinsicht profitiert sie von einer platinhaltigen Chemotherapie und in der anderen Hinsicht, in der Erhaltungstherapie, von der PARP-Inhibition. Für Patienten mit Pankreaskarzinom, die natürlich auch überall unterwegs sind, ist Progress extrem belastend; extrem psychisch belastend, aber auch extrem belastend, weil ein Progress häufig Konsequenzen für die Lebensqualität hat. Das ist der Leberkapselspannungsschmerz bei progredienten Metastasen. Das sind alle möglichen anderen Auswirkungen, die sich für den Patienten durch den Progress ergeben. Das heißt, eine deutliche – deutliche! – Verzögerung des Progresses ist durchaus ein Vorteil für die Patienten.

Was in dem Fall möglicherweise das mediane Überleben und die Hazard Ratio nicht ganz gut wiedergibt, ist, dass es Patienten gibt, die besonders von dieser Therapie profitieren und sich deshalb im Langzeitüberleben deutlich von den anderen Patienten unterscheiden. Es wurde darauf hingewiesen, dass die Überlebensrate zum Zeitpunkt drei Jahre doch deutlich unterschiedlich ist; das ist nicht für die gesamte Gruppe so. Wir können die im Augenblick noch nicht sehr gut weiter differenzieren. Es wurde versucht, unterschiedliche BRCA-Mutationen hinsichtlich ihrer Suszeptibilität für die Olaparib-Therapie zu evaluieren; das ist bisher nicht mit großen Unterschieden versehen. Aber es gibt diese Patienten, und die haben natürlich einen besonderen Benefit, den wir im Augenblick upfront nicht evaluieren können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Seufferlein. – Herr Arnold, haben Sie etwas Ergänzendes?

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Im Prinzip nicht; ich glaube, Herr Seufferlein hat das in der Diskussion des patientenbezogenen Nutzens, des Einflusses auf die Lebensqualität soweit untersucht und extrapoliert und auch den Einfluss der Linearität der Verbesserung des Studienendpunkts hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und dessen Übersetzung auf das Gesamtüberleben sehr gut zusammengefasst.

Für mich ist die Studie bzw. der vorliegende Datensatz ein Beispiel für eine sehr hohe innere Validität der Ergebnisse, weil in dem sensitivsten Parameter, das heißt, der Zeit bis zur Tumorprogression, unstrittig ein sehr großer, auch numerisch sehr großer Vorteil zu erzielen ist, der Wahrscheinlichkeit, ohne Progression zu sein, der sich sukzessive in dem dann berichteten Maß in die Gesamtüberlebensprognoseverbesserung übersetzt. Auf die patientenbezogenen Endpunkte ist Herr Seufferlein, glaube ich, sehr gut eingegangen, und insofern habe ich auch sonst nichts hinzuzufügen.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe noch eine formale Ergänzung. Sie hatten schon gesagt, mit der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers sind noch neue Daten eingereicht worden. Die haben wir, aber nicht durch den pU, sondern die Daten sind im Januar auf einem großen ASCO-Meeting vorgestellt worden. Wir haben die durch den Erstautor gehabt, und insofern sind die für die Community im Januar verfügbar gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Jetzt habe ich Frau Müller und Herrn Vervölgyi vom IQWiG. – Zunächst Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Dr. Müller: Guten Tag! Ich habe zwei Punkte. Einen hatten Sie, Herr Professor Seufferlein, eben dankenswerterweise schon kurz adressiert, und zwar war es die Frage: Von den Fachgesellschaften wurde hervorgehoben, dieser Benefit bei dem Dreijahresüberleben, 33,9 versus 17,8 Prozent; das ist noch der alte Datenschnitt, aber der neue ist nicht viel anders. Da war genau meine Frage: Insgesamt sehen wir bei der Time-to-Event-Auswertung beim Gesamtüberleben keinen signifikanten Vorteil oder Unterschied. Das heißt für mich, dass es vermutlich bestimmte Patienten gibt, die hier deutlich profitieren, was man nach drei Jahren, dann muss es aber, wenn es bei der Zeit bis zum Ereignis insgesamt keinen signifikanten Unterschied gibt, es gibt ja einen Trend, aber Konfidenzintervall ist weit weg von 1, unter Umständen auch Patienten geben, die vielleicht gerade weniger profitieren oder unter

Therapie sogar früher versterben. Da habe ich Sie jetzt so verstanden – das wollte ich nur noch mal bestätigen lassen –, dass Sie darüber nachdenken, ob sich Patienten identifizieren lassen, die besonders profitieren, aber bisher noch nicht gefunden wurden. – Das war meine erste Frage. Danach hätte ich eine an den pU zum Datenschnitt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Arnold, wollen Sie dazu noch mal präzisieren?

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Die Frage ging an Herrn Seufferlein, der sicherlich ausführt. Ich möchte vielleicht, Frau Müller, ergänzen, weil ich in meiner Stellungnahme kurz darauf eingegangen bin, zur Validität der Ergebnisse und der statistischen Signifikanz. Die statistische Signifikanz ist dann für uns sehr wichtig, wenn wir die Plausibilität von Ergebnissen untersuchen müssen. Das ist ein sekundärer Endpunkt der Studie, wo die Fallzahl nicht daraufhin ausreichend vorgesehen war. Für diese Plausibilität spricht aber im Prinzip aufgrund – wie soll ich sagen? – der Validität der Studienergebnisse vom sensibelsten Endpunkt mit einer Hazard Ratio von 0,53, der dann über die weiteren sekundären Endpunkte Zeit bis zur zweiten Therapie und bis zum Gesamtüberleben logisch abnimmt, glaube ich, überhaupt kein Einwand. Ich hätte für die statistische Signifikanz keine Einwände. Das, was man infrage stellen kann, ist der Wert, der dort absolut im Überleben übrig bleibt, also wie die Hazard Ratio ist. Da sind die Subgruppeneffekte besonders zu berücksichtigen, und die sollte, glaube ich, Thomas Seufferlein kommentieren, weil er damit begonnen hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Arnold. – Dann Herr Professor Seufferlein.

Herr Prof. Dr. Seufferlein (DGVS): Frau Müller, grundsätzlich muss man eines berücksichtigen: Das ist die erste Studie, die in dieser Subgruppe, BCRA1/2-Keimbahn-mutierte Patienten durchgeführt worden ist, und die zeigt etwas, was wir beim Bauchspeicheldrüsenkrebs in Gesamtkollektiven, die bisher untersucht worden sind, nie gesehen haben. Das heißt die Tatsache, dass wir in der metastasierten Situation drei Jahresüberlebensraten unterscheiden und dass es da Daten gibt, die auch im Normalkollektiv bei 18 Prozent liegen, das ist absolut außergewöhnlich. Das sehen wir beim Pankreaskarzinom sonst nie im Gesamtkollektiv, weil diese ganz wenigen Patienten bei 95 Prozent nicht betroffenen Merkmalsträgern untergehen. Deshalb ist die Frage weniger – – Das ist schon mal das Positive, das heißt diese Patienten profitieren offensichtlich sehr stark von einer platinhaltigen Therapie. Man darf auch nicht vergessen: Es ist ein vorausgewähltes Kollektiv, weil die Anforderung war, sie mussten das Merkmal haben, und sie mussten dann noch mal 16 Wochen unter einer platinhaltigen Therapie stabil sein. Das ist also wirklich eine Positivauswahl. Deshalb geht es wahrscheinlich eher darum, die Besten der Besten auszuwählen, und das fällt im Augenblick sehr schwer, weil die einfachen Untersuchungen, zum Beispiel eine Korrelation zwischen Merkmalsträgern auf der einen Seite und bestimmten Mutationen und Outcome auf der anderen Seite schwierig sind. Herr Arnold hat darauf hingewiesen, das wird aufgrund der sehr kleinen Fallzahl statistisch extrem schwierig. Das sind fast schon Kasuistiken, die man da betrachtet und damit natürlich nicht sehr zielführend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Seufferlein. – Frau Müller, erste Frage beantwortet?

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. Ja, das sehe ich auch so, die Studie ist ganz eindeutig nicht auf OS gepowert gewesen. Es war nur eine Frage, weil mir aufgefallen ist, dass sich nach drei Jahren sichtbar fast eine Verdoppelung zeigt, und da war meine Frage: Welche Patienten versterben vielleicht früher, wenn man insgesamt möglicherweise hier keinen Unterschied sieht, auch wenn es unterpowert ist.

Die zweite Frage geht an den pharmazeutischen Unternehmer und betrifft den finalen OS-Datenschnitt vom Juli letzten Jahres. Wenn ich das richtig verstanden habe, Database Lock war am 2. September. Warum wurde der nicht bereits mit dem Dossier vorgelegt, das Ende November eingereicht wurde? Das ist meine Frage. Also, CSR, weiß ich, war im Januar erst fertig, aber es ist im Prinzip theoretisch möglich, einen Studienbericht zu schreiben und parallel die Daten aufzubereiten. Wenn Sie erläutern könnten – ich weiß, es ist nicht einfach –, aber wenn Sie erläutern könnten, was der Grund dafür ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU? – Herr Bergner, bitte.

Herr Dr. Bergner (AstraZeneca): Sie haben es gerade angesprochen. Database Lock war im September, das heißt im September lag der Datensatz geclant, gesäubert, nach allen klinischen Gegebenheiten vor, und nach dem kann man erst anfangen, die Daten zu analysieren. Sie sehen auch, der CSR war erst Anfang dieses Jahres verfügbar, und in dem Zeitfenster ist es für die Dossieraufarbeitung nicht möglich, alle Daten entsprechend für diese Einreichung aufzuarbeiten, die wir dann zum Ende letzten Jahres gemacht haben. Aber wir haben es jetzt proaktiv mit der Stellungnahme eingereicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Bergner. – Frau Müller, beantwortet?

Frau Dr. Müller: Ja, die Daten sind mir bekannt. Ich habe also Database Lock Datum Anfang September. Das Dossier wurde Ende November eingereicht, das sind schon drei Monate. Ich nehme an, dass die Programme eigentlich schon geschrieben waren, nur auf einen anderen Datenstand zu greifen. Das ist einfach noch mal meine Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bergner, Frau Müller ist noch nicht zufrieden.

Herr Dr. Bergner (AstraZeneca): Ich kann es noch mal versuchen. – Das Zeitfenster ist für ein Dossier, wie es für die Nutzenbewertung verlangt ist, zu eng bemessen. Normalerweise arbeiten wir an so einem Dossier für die Datenaufarbeitung – das ist vielen hier bekannt – bis zu einem Jahr, um sie qualitätsgesichert für das Nutzendossier einzureichen. Dieser kurze Zeitraum zwischen Database Lock und Einreichung, den wir hatten, war viel zu gering, um die Daten aufzuarbeiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Das nehmen wir zur Kenntnis, Frau Müller. – Dann hat Herr Vervölgyi das Wort.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Frau Müller hat schon viel von dem gefragt, was ich fragen wollte. Ich würde erst einmal unterstützen, was Herr Seufferlein gesagt hat, nämlich dass es in dieser Situation schade ist, dass die patientenberichtete Endpunkte und die Lebensqualität nicht über den Progress hinaus beobachtet worden sind, insbesondere weil das OS ein sekundärer Endpunkt ist und es darum geht, wie es den Patienten im Verlauf ihrer weiteren

Erkrankung geht und man dadurch gegebenenfalls gesehen hätte, was der Unterschied im progressionsfreien Überleben tatsächlich für die Patienten bedeutet.

Dann hätte ich noch eine Frage an die Kliniker. Wenn man sich das PFS II anschaut, dann ist es schon nicht mehr signifikant. Wie ist der Unterschied, der nicht so immens groß ist wie in anderen Olaparib-Verfahren überhaupt einzuschätzen?

Das Zweite, worauf ich eingehen wollte, war das Langzeitüberleben, diese Verdoppelung, die sowohl der Hersteller als auch die Kliniker mehrfach angeführt haben. Es wurde schon gesagt, ich glaube, Herr Arnold hat gesagt, dass das schon weit hinten in der Beobachtung ist. Da sind nur noch wenige Patienten unter Risiko, deshalb gibt es da eine immense Unsicherheit. Ich weiß nicht, ob der pU das ausgewertet hat, aber es wäre gut, zu wissen: Wie ist die Unsicherheit der Schätzung? Da ein Konfidenzintervall zu sehen, wäre wahrscheinlich ganz spannend, weil es wahrscheinlich relativ breit wäre und man dann besser einschätzen kann, was ein solcher Unterschied in so einer kleinen Stichprobe wie in dieser Studie insgesamt bedeutet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. Wer möchte von den Klinikern? – Herr Arnold, bitte.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Ich nehme auf, Herr Vervölgyi, vielen Dank. – Es ist mir ein besonderes Vergnügen, mit dem IQWiG-Vertreter die statistische Signifikanz zu diskutieren. Die statistische Signifikanz kann nur da sein, wo es auch eine entsprechende Fallzahlplanung gibt. Das ist sie in diesem Endpunkt. Ich hatte auf die inerte Logik hingewiesen, dass PFS II schon geringer ist, weil es ein weniger sensitiver Endpunkt für die Situation ist, das Gesamtüberleben dann noch weiter von der statistischen Signifikanz weg sein muss, weil die Events nicht da sind. Aber die lineare Abnahme der Hazard Ratio spricht dafür, dass diese Daten wirklich so sind, wie sie eigentlich da sind. Wären in der Hazard Ratio große Schwankungen, wäre das Gesamtüberleben mit der höheren Hazard Ratio oder mit einem niedrigeren Wert versehen als das progressionsfreie Überleben. Dann hätten wir ein Problem mit der Kohärenz der Daten. Das ist jetzt hier nicht da.

Das Thema, wie viele Patienten absolut hinten in dem Dreijahres- oder Vierjahres- oder vielleicht in Zukunft Fünfjahresüberlebensvergleichs in der numerischen Analyse sind, das ist in der Tat letztendlich schwierig. Ich glaube, dass die Patientenzahl nach drei Jahren noch ausreichend genug ist, um diesen Effekt wirklich ablesen zu können; deshalb auch die Landmark-Analyse, auf die der pharmazeutische Unternehmer besonderen Wert legt. Aber das wird sich nach hinten eher ausdünnen, was wir an Patientenzahlen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Arnold. – Herr Vervölgyi, Nachfrage, oder?

Herr Dr. Vervölgyi: Nein, danke, das reicht mir.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Frage, Herr Vervölgyi?

Herr Dr. Vervölgyi: Tatsächlich habe ich noch eine andere Frage, weil Sie das gerade ansprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe es Ihnen angesehen, Sie sahen noch so sorgenvoll aus.

Herr Dr. Vervölgyi: Sorgenvoll nicht, aber in der Studie sind mit über 3.300 relativ viele Patienten gescreent worden, wo am Ende dann 180 eingeschlossen worden sind. Der Hersteller hat am Anfang gesagt, dass es relativ wenige Patienten von dem Pankreaskarzinom sind, die in dieses Indikationsgebiet fallen. Da wäre meine Frage an die Kliniker: Welche Patienten würden auf BRCA getestet werden, wenn das tatsächlich nur ein so kleiner Anteil ist? Können Sie dazu etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Seufferlein (DGVS): Das kann ich vielleicht beantworten. – Wir haben das in der Leitlinie so gelöst, dass wir gesagt haben, es sollten eigentlich alle Patienten getestet werden, nicht so sehr, um einer Olaparibtherapie zugeführt zu werden, sondern weil diese Patienten doch deutlich von einer platinhaltigen Therapie profitieren. Es ist erwähnt worden, es gibt die beiden Alternativen, und es gibt ganz eindeutige Daten dafür, dass diese Patienten in der Erstlinientherapie eine platinhaltige Therapie bekommen sollten; deshalb die Empfehlung zur Testung.

Die Verteilung ist unterschiedlich. In Israel zum Beispiel haben wir Regionen mit bis zu 20 Prozent, in den USA an der Ostküste auch, in New York zum Beispiel 12 Prozent, weil die Ashkenazipopulation einen sehr hohen Anteil an BRCA-Mutationen der Keimbahn hat; bei uns, wie gesagt, regional zwischen 4 und 7 Prozent. In Deutschland verteilt sich das ein wenig. Aber aufgrund dieser tollen Daten – Sie sehen, dass auch im Kontrollarm nach drei Jahren noch 17 Prozent der Menschen am Leben sind. Das ist schon erstaunlich, das ist beim Pankreaskarzinom bisher nicht der Fall gewesen. Das spricht für eine hohe Sensitivität gegenüber Platin, deshalb die Empfehlung zur Testung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Seufferlein. – Herr Vervölgyi, okay?

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, Ergänzung dazu, nehme ich an.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist ein ganz wichtiges Thema für uns: Es geht hier um Keimbahnmutationen. Das heißt, wir haben Familien, die in sich schon belastet sind, die wir typischerweise eher vom Mammakarzinom kennen; das wird morgen noch kommen. Das ist eine Gruppe, die ganz offensichtlich bei dem Prostatakarzinom jünger ist. Es gibt inzwischen eine gute Registerstudie über 3.000 Personen aus England, an der auch das deutsche BRCA-Netzwerk teilgenommen hat, dass bei den BRCA-Keimbahn-mutierten Prostatakarzinompatienten PSA-Screening sinnvoll ist, weil es die kritisch kranken Patienten frühzeitig identifiziert. Das heißt, wir müssten, glaube ich, größer denken. Ich glaube, dass wir zunehmend Personen haben, die wir aufgrund der Familienanamnese identifizieren und die dann leider ein Pankreaskarzinom entwickeln. Das heißt, wir haben diese Daten dann schon.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Hastedt, wenn Sie einverstanden sind, nehme ich Frau Müller dazwischen; sie hat noch eine Nachfrage zu dem BRCA. Das passt jetzt, und danach wäre Herr Hastedt an der Reihe. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Herr Wörmann hat es schon kurz adressiert, aber sicherheitshalber die Nachfrage: Welche Rolle spielt die Familienanamnese bei der Frage, ob ich einen Patienten mit Pankreaskarzinom habe? Sie sind auch auf das Prostatakarzinom eingegangen, das wir morgen haben. Ist die Empfehlung wegen des guten Ansprechens auf die Platintherapie und der Therapieoption Olaparib zu einer Testung bezogen auf alle Pankreaskarzinome, oder wird das bei einer positiven Familienanamnese gemacht? Das ist meine Frage. Und wie ist es in der Praxis? Wie viele werden getestet?

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

Herr Prof. Dr. Seufferlein (DGVS): Darauf kann ich antworten, wie wir es in der Leitlinie geregelt haben. Es ist leider so, dass es eine erhebliche Anzahl von Patienten mit Pankreaskarzinom und BRCA1/2-Keimbahnmutationen gibt, die eine leere Familienanamnese haben; das sind über 40 Prozent. Das heißt, wir würden empfehlen, dass jeder mit einer positiven Familienanamnese auf jeden Fall getestet wird, können aber aufgrund der hohen Zahl von leeren Familienanamnesen und trotzdem vorliegender BCRA1/2-Mutation nicht nur auf diese Gruppe fokussieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön, Herr Professor Seufferlein. – Ist okay, Frau Müller?

Frau Dr. Müller: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann ist jetzt Herr Hastedt vom GKV-SV dran.

Herr Dr. Hastedt: Danke schön. Guten Morgen! – Ich habe eine Frage sowohl an die Kliniker als auch an den pharmazeutischen Unternehmer: Wurde aus Ihrer Sicht die Erstlinienchemotherapie in der Studie lange genug eingesetzt? Die DGHO- und die ESMO-Leitlinie empfehlen grundsätzlich eine Therapie bis zum Progress. Frau Büchner hat vorhin ausgeführt, dass das vorliegende Anwendungsgebiet hier hauptsächlich bei Patienten, die wegen Toxizität die Erstlinie abbrechen mussten, eine Rolle spielt. Jetzt ist die Frage: Ist das in der Studie so umgesetzt? Es ist klar, dass die Patienten in der Studie die Erstlinie aus Toxizitätsgründen zum Zeitpunkt der Randomisierung abbrechen mussten. Das IQWiG hatte in der Nutzenbewertung daran Zweifel geäußert, weil mit dem Dossier, wenn ich das richtig gesehen habe, keine Informationen dazu vorgelegt wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hastedt. – Wer möchte beginnen? – Herr Professor Seufferlein.

Herr Prof. Dr. Seufferlein (DGVS): Ich kann das gerne tun. – Ich denke, die Therapie ist auf jeden Fall lange genug eingesetzt worden; es waren mindestens 16 Wochen. Das sind Patienten, die weit darüber hinaus behandelt worden sind. Man darf nicht vergessen, dass meistens auch Oxaliplatin eingesetzt worden ist. Es gab wenige Patienten, ein geringer Prozentsatz, einstellig, die andere platinhaltige Therapien, zum Beispiel Cisplatin bekommen haben, die meisten Oxaliplatin. Beim Oxaliplatin haben wir diese kumulative Neurotoxizität, die nach 900 mg kumulativer Dosis zum Tragen kommt. Man darf auch nicht vergessen, dass diese Empfehlung, die wir da machen, ein wenig fragwürdig ist, weil in Frankreich zum Beispiel – und die Franzosen haben dieses Protokoll entwickelt – nach vier bis sechs Monaten

Therapie tatsächlich keine weitere Therapie gemacht, auch nicht deeskaliert wird, sondern die Therapie beendet und dann gewartet wird, bis wieder Progress eintritt. Das heißt, es ist eigentlich das konsequente Nachvollziehen dessen, was die ursprüngliche Publikation von Thierry Conroy im *New England Journal* gemacht hat, nämlich Aufhören. Wir trauen uns das, ehrlich gesagt, nicht. Wir empfehlen weiter die Therapie bis zum Progress, weil diese Erkrankung doch sehr tückisch ist. Aber in Frankreich wird das regelhaft gemacht; das ist der Standard. Das ist eigentlich auch die entsprechende Evidenz aus der Landmark-Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Seufferlein. – Herr Wörmann Ergänzung? Sonst würde ich an den pU weitergeben. – Nein, keine Ergänzung. – Wer möchte für den pU? – Frau Münz-Wollny, bitte schön.

Frau Dr. Münz-Wollny (AstraZeneca): Herr Professor Seufferlein hat das schon aus der Sicht der POLO-Studie zusammengefasst. Die Chemotherapie wurde im Median fünf Monate gegeben. Wir haben aber ein Drittel der Patienten, die die Chemotherapie länger als sechs Monate erhalten haben. Das heißt, im Protokoll war ausdrücklich vorgesehen, dass es nach Ermessen des Prüfarztes ist, wann die Chemotherapie abgesetzt und auf die Erhaltungstherapie mit Olaparib gewechselt werden sollte. Vielleicht unterstützend, warum diese 16 Wochen als Minimum: Man hat in den Studien zum Folfirinox gesehen, dass das PSF im Median bei diesen Studien bei fünf bis sechs Monaten lag und damit für eine Erhaltungstherapie die Erkrankung im stabilen Status sein muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Münz-Wollny. Eine Nachfrage dazu? – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Ich habe eine Nachfrage an den Hersteller. Sind die Gründe in der Studie für die Beendigung oder den Abbruch der Platin- oder Erstlinientherapie erhoben worden? Dazu gab es bisher im Dossier noch keine Informationen. Es scheint aus dem Studienprotokoll nicht zu ersehen, dass das tatsächlich gemacht wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Machen Sie das wieder, Frau Münz-Wollny?

Frau Dr. Münz-Wollny (AstraZeneca): Ich würde gerne an meinen Kollegen, Herrn Bergner, übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Herr Bergner, bitte.

Herr Dr. Bergner (AstraZeneca): Die Gründe liegen uns nicht vor. Es wurde im Studienprotokoll nicht deklariert, warum die Therapie beendet und auf die Erhaltungstherapie umgestellt wurde. Aus den Gründen, die wir eben genannt haben, dass ein großer Teil, ein relevanter Teil, das über sechs Monate bekommen hat und wir das haben, die patientenindividuelle Entscheidung, von dem Prüfarzt die Umstellung durchzuführen, gehen wir sicher davon aus, dass das auch entsprechend gut umgesetzt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Bergner. – Herr Vervölgyi, zufrieden?

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, genau. Das bedeutet also, man weiß es nicht für die Patienten explizit in der Studie, und ein Großteil ist auch unter fünf Monate oder unter 16 Wochen behandelt worden. Von daher ist es erst einmal eine Annahme, die man trifft. Das ist richtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Bergner, Sie haben sich durch Handzeichen gemeldet.

Herr Dr. Bergner (AstraZeneca): Ich möchte noch einmal, um sicherzugehen, sagen: Das Einschlusskriterium war mindestens 16 Wochen, über 16 Wochen waren alle Patienten mit Folfirinox therapiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist okay, Herr Vervölgyi. Sie haben genickt.

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, klar, da habe ich mich versprochen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Insofern war das eine sprachliche Ungenauigkeit, die jetzt im Protokoll berichtigt ist. Okay. – Weitere Fragen? Anmerkungen? Soll ich die Loungemusik noch einmal einspielen lassen? – Frau Müller, möchten Sie? – Frau Müller, Sie müssen das Mikrofon anmachen.

Frau Dr. Müller: Ich habe keine Frage, ich hatte nur gesagt: Bitte keine Warteschleifenmusik, die wirkt auf mich leider überhaupt nicht beruhigend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Daran müssen wir arbeiten, Frau Müller. Okay. Alles klar. – Dann würde ich sagen: Frau Dr. Büchner, Sie dürfen, sofern das aus Ihrer Sicht gewünscht ist, kurz das zusammenfassen, was wir hier diskutiert haben. – Bitte schön.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Vielen Dank. – Ich glaube, ich brauche nicht so viel zusammenzufassen. Wir haben viel über die Wirksamkeit des Präparates gesprochen, und ich hoffe, dass das in der Gesamtschau entsprechend berücksichtigt wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Büchner. Ich bedanke mich bei allen, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das selbstverständlich zu werten haben. Damit können wir diese Anhörung beenden. Astra ist gleich wieder dabei, eine Reihe anderer Experten auch. Wir machen in gut 10 Minuten mit der nächsten Anhörung weiter. Bis dahin unterbreche ich die Sitzung.

Schluss der Anhörung: 10:47 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2018-B-209 Olaparib

Stand: Juni 2020

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

Olaparib

[zur Erhaltungstherapie des metastasierten Adenokarzinoms des Pankreas]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

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

keine

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Olaparib Lynparza® L01XX46	„Lynparza wird als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas haben und deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie nicht fortgeschritten ist.“
Gemcitabin L01BC05 Gemcitabin-GRY®	Gemcitabin ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas angezeigt.
5-Fluorouracil L01BC02 Benda-5 FU	<ul style="list-style-type: none"> - Fortgeschrittenes Pankreaskarzinom
Folinsäure V03AF03 Leucovorin	Calciumfolinat ist indiziert: <ul style="list-style-type: none"> - in Kombination mit 5-Fluorouracil in der zytotoxischen Therapie.
Erlotinib L01XE03 Tarceva®	<u>Pankreaskarzinom</u> Tarceva in Kombination mit Gemcitabin ist zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom angezeigt. Beim Verschreiben von Tarceva sollten Faktoren, die im Zusammenhang mit einer verlängerten Überlebenszeit stehen, berücksichtigt werden [...].
Mitomycin L01DC03 Mitomycin medac	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> - fortgeschrittenes Pankreaskarzinom
Nab-Paclitaxel L01CD01 Abraxane®	Abraxane ist in Kombination mit Gemcitabin indiziert für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Liposomales
Irinotecan
L01XX19
ONIVYDE

Zur Behandlung des metastasierten Adenokarzinoms des Pankreas in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Leucovorin (LV) bei erwachsenen Patienten, deren Erkrankung unter einer Gemcitabin-basierten Therapie fortgeschritten ist.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2018-B-209 (Olaparib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 16. Oktober 2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte.....	6
3.2 Cochrane Reviews	6
3.3 Systematische Reviews.....	6
3.4 Leitlinien.....	21
3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	48
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	50
Referenzen	52
Anhang	54

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization
Gem	gemcitabine
GemCis	Gemcitabine plus cisplatin
OS	Overall Survival
ORR	overall response rate
TTP/PFS	time to progression/progression-free survival
CBR	clinical benefit rate
HR	Hazard Ratio
NMA	Network meta analysis
FOLFIRINOX	oxaliplatin + irinotecan + fluorouracil + leucovorin
S-1	tegafur
PC	pancreatic cancer
CR	Complete response
PR	Partial response

SD	Stable disease
PD	Progressive disease
LA/MPC	Locally advanced/metastatic pancreatic cancer
DCR	disease control rate
OXA	Oxaplatin
FA	Folic acid
IRI	Irinotecan
G-CSF	Granulozyten-koloniestimulierenden Faktoren
GURU	Guideline Resource Unit
IHC	Immunhistochemie
NGS	Next Generation Sequencing
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
5-FU	5-Fluorouracil

1 Indikation

Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: (...) für die Erhaltungstherapie von Patienten mit metastasiertem duktalem Adenokarzinom des Pankreas, deren Erkrankung auf einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie nicht fortgeschritten ist.

Indikation der Synopse: zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem duktalem Adenokarzinom des Pankreas, deren Erkrankung auf einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie nicht fortgeschritten ist.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Pankreaskarzinom durchgeführt. 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, IQWiG, NICE, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am 05.01.2018 beendet, die Folgerecherche am 08.10.2018. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherche übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

Die Recherchen ergaben insgesamt 829 Quellen, die in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Es wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen und nur die Quellen der letzten 5 Jahre berücksichtigt. 19 Quellen wurden in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte

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

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Ottaiano A et al., 2017 [13].

Siehe auch: Chen L et al., 2014 [2].

Gemcitabine mono-therapy versus gemcitabine plus targeted therapy in advanced pancreatic cancer: a meta-analysis of randomized phase III trials

Fragestellung

to quantify the effect size on survival of adding targeted therapy to single agent gemcitabine.

Methodik

Population:

- locally advanced and/or metastatic disease,

Intervention:

first-line therapy

- gemcitabine

Komparator:

- gemcitabine plus target-therapy

Endpunkte:

- OS

Recherche/Suchzeitraum:

- from 2007 to September 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- The Method for Evaluating Research and Guideline Evidence (MERGE) criteria were applied to assess quality of studies. All studies had an overall quality score of A (low risk of bias) or B1 (low to moderate risk of bias)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 9 studies met the meta-analysis inclusion criteria including 4564 patients

Weitere Charakteristika:

- The target therapies were: erlotinib, cetuximab, rigosertib, elpamotide, bevacizumab, aflibercept, axitinib, masitinib and ganitumab.

Qualität der Studien:

- high quality scores according to MERGE criteria

Studienergebnisse:

- There was no statistically significant heterogeneity among the nine trials. The hazard ratio (HR) of the pooled analysis was 0.998 (CI 95%: 0.932–1.068).
- Subgroup meta-analysis was also performed in anti-EGFR and anti-angiogenesis trials: the pooled HR were 0.94 (CI 95%: 0.705–1.175) and 1.055 (CI 95%: 0.913–1.197), respectively

Anmerkung/Fazit der Autoren

The present meta-analysis does not show significant improvements in survival for targeted drugs in advanced pancreatic cancer. The possible reason of these results could be linked to the biology of pancreatic cancer as well as to the absence of predictive factors.

Kommentare zum Review

- Keine Angabe zum metastasiertem Stadium oder Status allgemein (z.B. ob stabil oder progredient)

Ouyang G et al., 2016 [14].

Siehe auch: Jin SF et al., 2017 [6].

Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine alone in the treatment of pancreatic cancer: a meta-analysis

Fragestellung

to compare the efficacy and safety of GemCis versus gemcitabine (Gem) alone in the treatment of pancreatic cancer.

Methodik

Population:

- Patients with cytologically or histologically confirmed advanced stage and/or metastatic pancreatic cancer

Intervention:

- Gemcitabine plus cisplatin

Komparator:

- Gemcitabine alone

Endpunkte:

- The primary end point was overall survival (OS) and secondary end points included 6-month survival, 1 year survival, overall response rate (ORR), clinical benefit rate (CBR), time to progression/progression-free survival (TTP/PFS), and toxicities

Recherche/Suchzeitraum:

- The databases of MEDLINE (PubMed), EMBASE, and Cochrane Library were systematically searched for retrieving the relevant publications prior to 31 September 2014.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jade Score

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of nine randomized controlled trials involving 1354 patients

Qualität der Studien:

- Jade Score ranged between 0-4

Studienergebnisse:

- Overall, as compared with Gem alone, GemCis significantly improved the 6-month survival rate (relative risk (RR) = 1.303, 95 % confidence interval (CI) 1.090–1.558, P = 0.004), ORR (RR = 1.482, 95 % CI 1.148–1.913, P = 0.003), PFS/TTP (hazard ratio (HR) = 0.87; 95 % CI 0.78–0.93, P = 0.022), and the overall toxicities (RR = 2.164, 95 % CI 1.837–2.549, P = 0.000).
- However, no significance difference existed in overall survival, 1-year survival rate and CBR
- As for grade III/IV toxicity, seven kinds of toxicities were higher in the GemCis group. However, no significant inter-group statistical differences existed in the incidence of leukopenia, thrombocytopenia, or diarrhea.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The present study meta-analysis revealed a significant improvement in the 6-month survival rate, PFS/TTP, and ORR of pancreatic cancer. However, no significant difference existed in OS, 1-year survival, and CBR. The incidence of grade III/IV toxicity was higher for GemCis than for Gem alone. Yet, the incidence of adverse events for GemCis remained generally tolerable. In conclusion, a combined use of Gem and cisplatin is superior to Gem alone as an alternative chemotherapy for pancreatic cancer. However, owing to the above limitations, more convincing studies are warranted.

Kommentare zum Review

- Keine Angaben zur Therapielinie, Status (stabil oder progredient) und Stadium (advanced/metastatic)

Zhang SH et al., 2018 [19].

Efficacy of different chemotherapy regimens in treatment of advanced or metastatic pancreatic cancer: A network meta-analysis

Fragestellung

network meta-analysis (NMA) to compare the short- and long-term efficacy of Gemcitabine, Gemcitabine + S-1 (tegafur), Gemcitabine + nab-paclitaxel, Gemcitabine + Capecitabine, Gemcitabine + Cisplatin, FOLFIRINOX (oxaliplatin + irinotecan + fluorouracil + leucovorin), Gemcitabine + oxaliplatin, Gemcitabine + irinotecan, Gemcitabine + Exatecan, Gemcitabine + pemetrexed, Gemcitabine + 5-FU, and S-1 in treating advanced or metastatic pancreatic cancer (PC).

MethodikPopulation:

- Patients with advanced or metastatic pancreatic cancer

Intervention/Komparator:

- Gemcitabine, Gemcitabine + S-1 (tegafur), Gemcitabine + nab-paclitaxel, Gemcitabine + Capecitabine, Gemcitabine + Cisplatin, FOLFIRINOX, Gemcitabine + oxaliplatin, Gemcitabine + irinotecan, Gemcitabine + Exatecan, Gemcitabine + pemetrexed, Gemcitabine + 5-FU and S-1

Endpunkte:

- CR, PR, ORR, SD, PD, DCR, 6-month OS rate, 12-month OS rate, OS, and PFS

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Library, Embase, and PubMed from inception up until June 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Quality of evidence for each study was based on six domains: random allocation, allocation concealment, blinding of participants and personnel, incomplete outcome data, selective outcome reporting, and other sources of bias.

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- 20 studies (6,264 patients)

Charakteristika der Population:

- most of the patients were treated with Gemcitabine

Qualität der Studien:

- the quality of the included studies was good and the potential risks of literature bias were low.

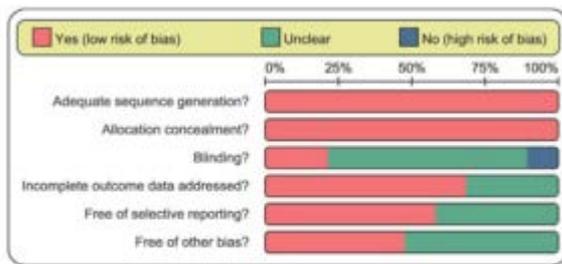


FIGURE A2 Cochrane collaboration risk of bias in included studies

Studienergebnisse:

- Pairwise meta-analysis
 - the short-term efficacies of Gemcitabine + S-1, Gemcitabine + Cisplatin and FOLFIRINOX were all better, while the long-term efficacies of Gemcitabine + S-1 and FOLFIRINOX were also better among the 12 chemotherapy regimens.
- Relevant results of NMA
 - SUCRA values: for PR, ORR, DCR, 6-month-OS rate, 12-month-OS rate, OS (months), and PFS (months), the SUCRA of FOLFIRINOX was recorded to be the highest (PR: 92.89%; ORR: 92.80%; DCR: 84.00%; 6-month-OS rate: 90.20%; 12-month-OS rate: 97.42%; OS: 92.90%; PFS: 98.50%), respectively. With regards to CR, the SUCRA of Gemcitabine + Capecitabine was the highest (84.00%). The SUCRA of Gemcitabine + Cisplatin was the highest (81.00%) with regard to SD while the SUCRA of Gemcitabine + S-1 was the highest (88.50%) for PD. To summarize, the short-term and long-term efficacies of FOLFIRINOX, Gemcitabine + Capecitabine, Gemcitabine + Cisplatin, and Gemcitabine + S-1 were better for treating patients who are suffering from existing advanced or metastatic PC.

Anmerkung/Fazit der Autoren

To conclude, our network meta-analysis suggested that the short- and long-term efficacies of FOLFIRINOX involved in the treatment of advanced or metastatic PC were relatively better, while the short- and long-term efficacies of Gemcitabine were relatively poorer for patients with advanced or metastatic PC. Besides FOLFIRINOX, we Gemcitabine + S-1 presented with a good efficacy in the treatment of advanced or metastatic PC, and the side effects of the Gemcitabine + S-1 drug regimen may be lesser, serving as a new ulterior option for patients. Due to unavoidable limitations in this study, our research will focus on the emergence of new studies, particularly larger sample studies in the future in order to strengthen our results. Altogether, our study is still useful for guideline development, and for the setting of clinical trials for the treatment of advanced or metastatic PC. What is more, further research is needed which could focus on the side effects, adverse reactions and complications of different chemotherapies in treating PC.

Kommentare zum Review

- Keine Informationen wie viele Patienten metastasiert bzw. Zum Status (stable disease vs. progredient)

Li Q et al., 2014 [8].

Efficacy and Safety of Gemcitabine-Fluorouracil Combination Therapy in the Management of Advanced Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Fragestellung

Because fluorouracil drugs have shown promising activity in LA/MPC patients, many RCTs have been designed to evaluate whether GEM combined with fluorouracil drugs is superior to GEM alone, but the conclusions are not consistent. Therefore, we undertook a systematic assessment of relevant RCTs in this study.

MethodikPopulation:

- LA/MPC patients

Intervention:

- GEM monotherapy

Komparator:

- GEM combined with 5-FU/CAP/S-1 therapy

Endpunkte:

- primary end point was OS, secondary end points were one year survival rate, objective response rate (ORR) and toxicity rates (TRs)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE and the Central Registry of Controlled Trials of the Cochrane Library were searched for original articles written in English and published before January 31, 2014.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs (2,126 patients)

Charakteristika der Population:

- 1,059 patients received GEM+5-FU/CAP/S-1 therapy and 1,067 patients received GEM alone therapy. In subgroup analysis, 416 patients received GEM+5-FU versus GEM alone therapy, 935 patients received GEM+CAP versus GEM alone therapy, and 775 patients received GEM+S-1 versus GEM alone therapy.

Table 1. Characteristics of the eligible trials included in the systematic assessment.

Trial	Phase	Arms	Case (n)	Male (%)	Median age (y)	LA (%) /MPC (%)	Regimens
Berlin JD	III	GEM+5-FU	160	51.8	65.8	11/89	GEM 1000 mg/m ² , then 5-FU 600 mg/m ² d1,8,15, q4w, IV.
2002 [21]	Multicenter	GEM alone	162	53.7	64.3	10/90	GEM 1000 mg/m ² d1,8,15, q4w, IV.
Scheithauer W	II	GEM+CAP	41	66.0	64.0	0/100	GEM 2200 mg/m ² d1, q2w, IV; CAP 2500 mg/m ² d1-7, q2w, PO.
2003 [22]	Multicenter	GEM alone	42	55.0	66.0	0/100	GEM 2200 mg/m ² d1, q2w, IV.
Di Costanzo F	II	GEM+5-FU	45	63.0	62.0	33/67	GEM 1000 mg/m ² /w, 5-FU 200 mg/m ² /d >6weeks followed by 1-week rest; then d1,8,15, q4w, IV.
2005 [23]	Multicenter	GEM alone	49	48.0	64.0	27/73	GEM 1000 mg/m ² /w >7 weeks followed by 2-weeks rest, then d1,8,15, q4w, IV.
Herrmann R	III	GEM+CAP	160	54.0	Unknown	20/80	GEM 1000 mg/m ² d1,8, q3w, IV; CAP 650 mg/m ² twice daily d1-14, q3w, PO.
2007 [24]	Multicenter	GEM alone	159	53.0	Unknown	21/79	GEM 1000 mg/m ² /w >7 weeks followed by 1-week rest, then d1,8,15, q4w, IV.
Cunningham D	III	GEM+CAP	267	60.0	62.0	30/70	GEM 1000 mg/m ² d1,8,15, q4w, IV; CAP 830 mg/m ² twice daily d1-21, q4w, PO.
2009 [25]	Multicenter	GEM alone	266	58.0	62.0	29/71	GEM 1000 mg/m ² /w >7 weeks followed by 1-week rest, then d1,8,15, q4w, IV.
Nakai Y	II	GEM+S-1	53	79.2	63.0	28/72	GEM 1000 mg/m ² d1,15, q4w, IV; S-1 40 mg/m ² twice daily d1-14, q4w, PO.
2012 [26]	Multicenter	GEM alone	53	62.3	67.0	24/76	GEM 1000 mg/m ² d1,8,15, q4w, IV.
Ozaka M	II	GEM+S-1	58	60.3	Unknown	25/75	GEM 1000 mg/m ² d1,8, q3w, IV; S-1 40 mg/m ² twice daily d1-14, q3w, PO.
2012 [27]	Multicenter	GEM alone	59	59.3	Unknown	31/69	GEM 1000 mg/m ² d1,8,15, q4w, IV.
Ueno H	III	GEM+S-1	275	57.5	Unknown	25/75	GEM 1000 mg/m ² d1,8, IV; S-1 60/80/100 mg/m ² d1-14, q3w, PO.
2013 [28]	Multicenter	GEM alone	277	61.4	Unknown	24/76	GEM 1000 mg/m ² d1,8,15, q4w, IV.

GEM, gemcitabine; 5-FU, 5-fluorouracil; CAP, capecitabine; LA/MPC, locally advanced/metastatic pancreatic adenocarcinoma; OS, overall survival.

Qualität der Studien:

- Four RCTs were assessed to have an unclear risk of selection bias due to insufficient detail on random sequence generation or allocation concealment. Three RCTs were assessed to have a high risk of performance and detection bias due to open label in trial design. Six RCTs were assessed to have an unclear risk of other bias due to insufficient details, such as lacking an adequate description of patients' the uptake of the therapeutic drug monitoring recommendations by physicians.

Studienergebnisse:

- OS was significantly improved (HR 0.83, P=0.01; HR 0.87, P = 0.03; HR 0.80, P = 0.01; respectively) and ORR was significantly increased (OR 0.51, P,0.01; OR 0.66, P = 0.03; OR 0.35, P,0.01; respectively) in the GEM+5-FU/CAP/S-1, GEM+CAP and GEM+S-1 groups compared to the GEM alone group.
- In addition, the one-year survival rate was significantly increased (OR 0.78 P = 0.01; OR 0.47, P = 0.04; respectively) in the GEM+5-FU/CAP/S-1 and GEM+S-1 groups compared to the GEM alone group.
- The frequency of grade 3/4 TRs were higher in GEM+5-FU/CAP/S-1 group, the significant increase of grade 3/4 neutropenia, thrombocytopenia and diarrhea were observed.

Anmerkung/Fazit der Autoren

GEM combined with fluorouracil drugs significantly improved OS and increased one-year survival rate and ORR compared to GEM alone in LA/MPC patients. GEM combined with fluorouracil drugs may be considered as an acceptable alternative treatment for LA/MPC patients.

Kommentare zum Review

- Linie (vermutlich 1. Linie) bzw. Status (stable disease/progredient) der Patienten unklar

Liu GF et al., 2018 [9].

Efficacy and Toxicity of Different Chemotherapy Regimens in the Treatment of Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer: A Network Meta-Analysis

Fragestellung

to compare the efficacy and toxicity of different chemotherapy regimens in treating advanced or metastatic pancreatic cancer (PC)

MethodikPopulation:

- patients with advanced or metastatic PC

Intervention/Komparator

- performing traditional pairwise meta-analyse & NMA (siehe Ergebnisteil)

Endpunkte:

- overall response rate (ORR), disease control rate (DCR), progression-free survival (PFS), overall survival (OS) or incidence of toxicity (Anemia, Neutropenia, Thrombocytopenia, Diarrhea, Fatigue, Nausea)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Cochrane Library and EMBASE databases from inception to June 2016 were searched.

Qualitätsbewertung der Studien:

- The PEDro scale was used to assess the quality of the included studies

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- Twenty randomized controlled trials were enrolled. Twelve chemotherapy regimens included Gemcitabine, S-1 (Tegafur), Gemcitabine+Cisplatin, Gemcitabine+Capecitabine, Gemcitabine+S-1, Gemcitabine+5-FU (5-fluorouracil), Gemcitabine+Exatecan, Gemcitabine+Irinotecan, Gemcitabine+Nab-paclitaxel, FOLFIRINOX (Oxaliplatin+Irinotecan+Fluorouracil+Leucovorin), Gemcitabine+Oxaliplatin, and Gemcitabine+Pemetrexed.

Qualität der Studien:

- *Anmerkung FBMed: Die hierzu verfügbare zusätzliche Datei kann nicht geöffnet werden.*

Studienergebnisse:

- Higher overall response rate (ORR) was observed in patients treated with the gemcitabine+S-1 and FOLFIRINOX regimens.

TABLE II. OR (Odds Ratio)/Weighted Mean Difference (WMD) and 95%CI of Pairwise Meta-Analysis in Terms of Efficacy Outcomes

Included studies	Comparisons	Pairwise meta-analysis	
		OR/WMD	95%CI
ORR			
1 study	Gem vs. S-1	0.63	0.39~1.02
5 studies	Gem vs. Gem + Cisplatin	0.63	0.45~0.87
3 studies	Gem vs. Gem + Capecitabine	0.70	0.48~1.02
4 studies	Gem vs. Gem + S-1	0.41	0.28~0.59
1 study	Gem vs. Gem + 5-FU	0.72	0.18~2.84
1 study	Gem vs. Gem + Exatecan	0.75	0.31~1.84
2 studies	Gem vs. Gem + Irinotecan	0.37	0.20~0.70
1 study	Gem vs. FOLFIRINOX	0.30	0.16~0.54
1 study	Gem vs. Gem + Oxaliplatin	0.65	0.38~1.10
1 study	S-1 vs. Gem + S-1	0.71	0.48~1.07
DCR			
1 study	Gem vs. S-1	0.99	0.74~1.32
4 studies	Gem vs. Gem + Cisplatin	0.74	0.58~0.94
2 studies	Gem vs. Gem + Capecitabine	0.84	0.64~1.12
4 studies	Gem vs. Gem + S-1	0.82	0.65~1.02
1 study	Gem vs. Gem + 5-FU	0.95	0.43~2.07
1 study	Gem vs. Gem + Irinotecan	0.69	0.35~1.36
1 study	Gem vs. FOLFIRINOX	0.73	0.51~1.03
1 study	Gem vs. Gem + S-1	0.89	0.67~1.17
PFS (months)			
1 study	Gem vs. S-1	0.30	0.27~0.33
1 study	Gem vs. Gem + Cisplatin	1.00	0.39~1.61
2 studies	Gem vs. Gem + Capecitabine	-1.50	-1.56~-1.43
2 studies	Gem vs. Gem + S-1	-1.60	-1.67~-1.54
1 study	Gem vs. Gem + 5-FU	-1.00	-1.76~-0.24
1 study	Gem vs. Gem + Exatecan	0.10	0.02~0.18
1 study	Gem vs. Gem + Irinotecan	0.10	-0.53~0.73
1 study	Gem vs. FOLFIRINOX	-3.10	-3.17~-3.03
1 study	Gem vs. Gem + Pemetrexed.	-0.60	-0.65~-0.55
1 study	Gem vs. Gem + S-1	-1.90	-1.97~-1.83
OS (months)			
1 study	Gem vs. S-1	-0.90	-0.99~-0.81
1 study	Gem vs. Gem + Cisplatin	-0.20	-1.55~1.15
3 studies	Gem vs. Gem + Capecitabine	-0.96	-1.03~-0.90
2 studies	Gem vs. Gem + S-1	-1.43	-1.52~-1.34
1 study	Gem vs. Gem + 5-FU	0.30	-0.87~1.47
1 study	Gem vs. Gem + Exatecan	-0.50	-0.63~-0.37
2 studies	Gem vs. Gem + Irinotecan	0.30	0.17~0.42
1 study	Gem vs. FOLFIRINOX	-4.30	-4.46~-4.14
1 study	Gem vs. Gem + Pemetrexed.	0.10	0.04~0.16
1 study	S-1 vs. Gem + S-1	-0.40	-0.50~-0.30

ORR and DCR are stated with ORs while PFS and OS are stated with WMD. Bolded numbers represent the differences are of significance. OR, odds ratio; WMD, weighted mean difference; 95%CI, 95%confidence intervals; ORR, overall response rate; DCR, disease control rate; PFS, progression-free survival; OS, overall survival; Gem, Gemcitabine; S-1, Tegafur; 5-FU, 5-Fluorouracil; FOLFIRINOX, Oxaliplatin + Irinotecan + Fluorouracil + Leucovorin.

- Thrombocytopenia reduced in patients treated with the S-1 regimen.
- The Gemcitabine+S-1 and FOLFIRINO regimens had better short- and long-term efficacies than the other regimens; S-1 regimen had the lowest hematologic toxicity, while Gemcitabine+Nab-paclitaxel, FOLFIRINOX, and Gemcitabine+Pemetrexed regimens had higher incidence of non-hematologic toxicity among twelve chemotherapy regimens.
- The efficacy of Gemcitabine+S-1 and FOLFIRINOX regimens may be better in treating patients with advanced or metastatic pancreatic cancer, while FOLFIRINOX and Gemcitabine+Pemetrexed regimens may have relatively higher incidence of toxicity than other regimens.

→ siehe detaillierte Ergebnistabellen der NMA im Anhang!

Anmerkung/Fazit der Autoren

To conclude, our preliminary results indicated that Gemcitabine+S-1 and FOLFIRINOX regimens might serve as the preferred options for patients while treating advanced or metastatic PC. The incidence of toxicity of FOLFIRINOX and Gemcitabine+Pemetrexed regimens might be relatively higher than other regimens. This might be of important clinical significance in the treatment of PC. However, PC still remains as one of the most difficult cancers to be cured in the world, although even after several multiple clinical trials and continuous efforts, some limitations might have affected the results of our study due to the existence of various interventions between the paired comparisons of the different inclusive studies. We hope in the future there are more studies, which would investigate the interventions between the paired comparisons of different chemotherapy regimens, and further studies and analyses are required to explore the better means to improve the efficacy of the treatment in the humans with advanced PC.

Kommentare zum Review

Linie/Status unklar: Lediglich Information bei den Ausschlusskriterien → *Excluded: (iii) patients who previously underwent radiation therapy or adjuvant chemotherapy (...)*

Dorjee P et al., 2018 [4].

A mixed treatment comparison of toxicity of gemcitabine combined with different targeted drugs in the treatment of advanced or metastatic pancreatic cancer

Fragestellung

A mixed treatment comparison study was performed in order to compare the toxicities of Gemcitabine and different targeted drug combinations in the treatment of advanced/metastatic pancreatic cancer (PC).

MethodikPopulation:

- patients with advanced or metastatic PC aging from 26 to 93

Intervention/Komparator:

- Gemcitabine C Placebo, Gemcitabine C Axitinib, Gemcitabine C Trametinib, Gemcitabine C Sorafenib, Gemcitabine C Bevacizumab, Gemcitabine C Erlotinib and Gemcitabine C Tipifarnib

Endpunkte:

- Anemia, Neutropenia, Thrombocytopenia, Rash, Diarrhea and Stomatitis

Recherche/Suchzeitraum:

- from the inception of PubMed and Cochrane Library databases to February 2017

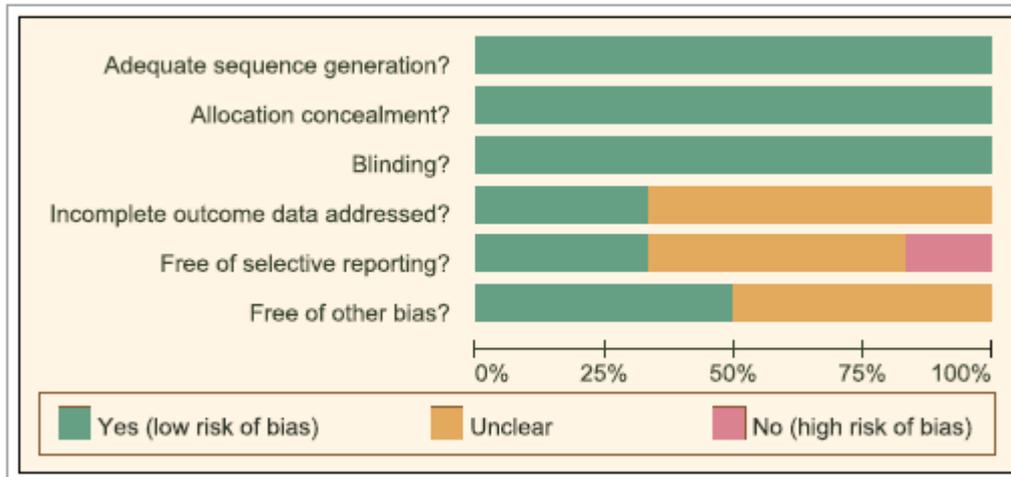
Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochranes Collaboration's tool for assessing the risk of bias

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs were incorporated in the network meta-analysis. The study included 2,753 advanced or metastatic PC patients and a majority of the patients took Gemcitabine C placebo.

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- Paired Meta-analyses of six Gemcitabine combinations with different target drugs in the treatment of advanced/ metastatic PC
 - The paired comparisons of the targeted drugs combined with chemotherapy for the treatment of PC found that Gemcitabine C Placebo combination showed lower incidence rates of toxicity.
- main results of network meta-analysis
 - The network meta-analysis showed the following results for non-hematologic toxicities: compared: The Gemcitabine C Axitinib patients showed lower incidence of rash rates compared to the patients receiving the Gemcitabine C Trametinib and Gemcitabine C Erlotinib combinations (all grades) (95%CI = 0.01-0.79, OR = 0.11, 95%CI = 0.01-0.98; OR = 0.10, 95%, respectively).
 - Whereas patients receiving Gemcitabine C Axitinib combinations showed lower incidence rates of diarrhea compared to the patients receiving Gemcitabine C Trametinib combinations (grades ≥ 3).
 - None of the Gemcitabine and varied drug combination patient groups showed any significant difference in terms of anemia, neutropenia and thrombocytopenia in hematologic toxicities.

Table 3. OR and 95%CI of six treatment modalities of six hematologic endpoint outcomes.

		OR (95%CI)				
		Hematologic (all grades)				
Anemia						
A	0.14 (0.00, 8.15)	1.17 (0.02, 81.35)	0.02 (0.00, 2.03)	1.09 (0.02, 69.54)		
7.16 (0.12, 572.91)	B	8.60 (0.02, 3494.09)	0.18 (0.00, 82.00)	7.97 (0.02, 3123.86)		
0.85 (0.01, 65.16)	0.12 (0.00, 44.41)	C	0.02 (0.00, 8.45)	0.92 (0.00, 342.54)		
43.12 (0.49, 4169.92)	5.68 (0.01, 2891.05)	47.49 (0.12, 27841.94)	D	45.57 (0.11, 22388.71)		
0.92 (0.01, 59.19)	0.13 (0.00, 44.59)	1.08 (0.00, 462.62)	0.02 (0.00, 9.31)	G		
Neutropenia						
A	0.38 (0.04, 3.49)	1.10 (0.11, 11.19)	0.13 (0.01, 1.50)	1.27 (0.13, 12.42)		
2.63 (0.29, 24.32)	B	2.90 (0.12, 73.62)	0.34 (0.01, 8.66)	3.33 (0.13, 89.14)		
0.91 (0.09, 8.88)	0.34 (0.01, 8.51)	C	0.12 (0.00, 3.19)	1.16 (0.05, 29.09)		
7.66 (0.67, 99.25)	2.94 (0.12, 94.27)	8.52 (0.31, 278.91)	D	10.05 (0.38, 306.85)		
0.79 (0.08, 8.00)	0.30 (0.01, 7.45)	0.86 (0.03, 22.05)	0.10 (0.00, 2.65)	G		
Thrombocytopenia						
A	0.40 (0.12, 1.40)	1.88 (0.55, 6.38)	1.49 (0.37, 6.22)	1.28 (0.41, 4.07)		
2.50 (0.71, 8.53)	B	4.71 (0.81, 26.25)	3.76 (0.60, 24.32)	3.20 (0.59, 17.18)		
0.53 (0.16, 1.82)	0.21 (0.04, 1.23)	C	0.81 (0.13, 5.22)	0.68 (0.13, 3.92)		
0.67 (0.16, 2.69)	0.27 (0.04, 1.66)	1.24 (0.19, 7.99)	D	0.87 (0.14, 4.96)		
0.78 (0.25, 2.45)	0.31 (0.06, 1.68)	1.46 (0.25, 7.73)	1.15 (0.20, 7.12)	G		
Hematologic (grade ≥3)						
Anemia						
A	0.08 (0.00, 1.87)	2.32 (0.15, 37.97)	0.08 (0.00, 1.71)	0.58 (0.03, 9.64)	1.22 (0.09, 18.18)	
12.62 (0.53, 581.06)	B	30.19 (0.48, 3188.84)	1.07 (0.01, 136.24)	7.51 (0.12, 829.90)	16.98 (0.27, 1652.03)	
0.43 (0.03, 6.49)	0.03 (0.00, 2.10)	C	0.03 (0.00, 2.06)	0.25 (0.00, 12.43)	0.56 (0.01, 24.31)	
12.03 (0.59, 268.43)	0.93 (0.01, 81.93)	29.80 (0.49, 1710.19)	D	7.10 (0.11, 365.84)	14.92 (0.28, 901.17)	
1.72 (0.10, 28.67)	0.13 (0.00, 8.29)	4.08 (0.08, 213.72)	0.14 (0.00, 8.80)	E	2.26 (0.04, 106.91)	
0.82 (0.06, 11.62)	0.06 (0.00, 3.73)	1.79 (0.04, 101.93)	0.07 (0.00, 3.60)	0.44 (0.01, 23.35)	G	
Neutropenia						
A	0.46 (0.17, 1.39)	1.16 (0.39, 3.38)	0.90 (0.27, 2.67)	1.11 (0.39, 2.98)	1.45 (0.51, 3.89)	
2.17 (0.72, 6.05)	B	2.44 (0.52, 11.47)	1.92 (0.37, 8.51)	2.36 (0.53, 9.90)	3.13 (0.67, 12.77)	
0.86 (0.30, 2.56)	0.41 (0.09, 1.91)	C	0.75 (0.15, 3.62)	0.92 (0.23, 4.26)	1.29 (0.28, 5.46)	
1.11 (0.37, 3.66)	0.52 (0.12, 2.67)	1.34 (0.28, 6.48)	D	1.20 (0.28, 5.93)	1.69 (0.37, 7.62)	
0.90 (0.34, 2.55)	0.42 (0.10, 1.90)	1.09 (0.23, 4.44)	0.84 (0.17, 3.53)	E	1.37 (0.30, 5.33)	
0.69 (0.26, 1.97)	0.32 (0.08, 1.50)	0.78 (0.18, 3.52)	0.59 (0.13, 2.67)	0.73 (0.19, 3.30)	G	
Thrombocytopenia						
A	0.53 (0.12, 2.03)	0.89 (0.26, 3.13)	0.43 (0.11, 1.72)	0.95 (0.28, 3.04)	1.29 (0.39, 4.23)	
1.89 (0.49, 8.66)	B	1.69 (0.29, 12.58)	0.82 (0.13, 6.31)	1.82 (0.29, 12.47)	2.53 (0.42, 16.83)	
1.12 (0.32, 3.80)	0.59 (0.08, 3.46)	C	0.48 (0.07, 3.01)	1.05 (0.19, 5.84)	1.45 (0.26, 7.95)	
2.35 (0.58, 9.38)	1.22 (0.16, 7.98)	2.09 (0.33, 14.01)	D	2.23 (0.35, 13.74)	3.02 (0.49, 18.93)	
1.05 (0.33, 3.52)	0.55 (0.08, 3.46)	0.96 (0.17, 5.33)	0.45 (0.07, 2.86)	E	1.37 (0.26, 7.53)	
0.77 (0.24, 2.55)	0.40 (0.06, 2.36)	0.69 (0.13, 3.90)	0.33 (0.05, 2.04)	0.73 (0.13, 3.87)	G	

Notes: OR and 95%CI below the treatments should be read from row to column while above the treatments should be read from column to row. OR = odds ratio; 95%CI = 95% confidence intervals; A = Gemcitabine+Placebo; B = Gemcitabine+Axitinib; C = Gemcitabine+Trametinib; D = Gemcitabine+Sorafenib; E = Gemcitabine+Bevacizumab; G = Gemcitabine+Tipifarnib.

Table 4. OR and 95%CI of six treatment modalities of six non-hematologic endpoint outcomes.

		OR (95%CI)				
		Non-hematologic (all grades)				
Rash						
A	0.29 (0.06, 1.36)	2.71 (0.57, 13.27)	2.99 (0.67, 14.14)	1.23 (0.24, 6.52)		
3.50 (0.74, 17.16)		B	9.36 (1.02, 92.76)	10.33 (1.26, 90.71)	4.21 (0.45, 41.90)	
0.37 (0.08, 1.76)	0.11 (0.01, 0.98)	C	1.08 (0.12, 10.36)	0.44 (0.05, 4.68)		
0.33 (0.07, 1.50)	0.10 (0.01, 0.79)	0.93 (0.10, 8.41)	F	0.41 (0.04, 3.77)		
0.81 (0.15, 4.14)	0.24 (0.02, 2.21)	2.25 (0.21, 21.84)	2.47 (0.27, 24.25)	G		
Diarhea						
A	0.42 (0.01, 26.80)	3.15 (0.05, 208.59)	64.04 (0.61, 7704.44)	1.41 (0.02, 82.20)	1.58 (0.03, 88.60)	
2.39 (0.04, 131.89)		B	7.39 (0.02, 2343.83)	148.77 (0.31, 79234.08)	3.32 (0.01, 948.13)	3.80 (0.01, 1189.69)
0.32 (0.00, 19.63)	0.14 (0.00, 41.70)	C	20.62 (0.04, 10762.48)	0.47 (0.00, 140.96)	0.50 (0.00, 173.64)	
0.02 (0.00, 1.63)	0.01 (0.00, 3.27)	0.05 (0.00, 26.26)	D	0.02 (0.00, 12.55)	0.02 (0.00, 10.07)	
0.71 (0.01, 45.20)	0.30 (0.00, 114.65)	2.15 (0.01, 795.46)	46.81 (0.08, 25274.19)	F	1.12 (0.00, 345.72)	
0.63 (0.01, 37.35)	0.26 (0.00, 91.23)	1.99 (0.01, 692.07)	41.16 (0.10, 18905.66)	0.89 (0.00, 294.60)	G	
Stomatitis						
A	1.48 (0.05, 54.85)	6.13 (0.18, 221.89)	19.76 (0.46, 798.39)	1.64 (0.05, 57.51)		
0.68 (0.02, 22.11)		B	4.17 (0.03, 610.35)	13.37 (0.07, 2238.47)	1.11 (0.01, 156.96)	
0.16 (0.00, 5.56)	0.24 (0.00, 34.47)	C	3.21 (0.02, 611.15)	0.27 (0.00, 39.83)	0.08 (0.00, 11.77)	
0.05 (0.00, 2.16)	0.07 (0.00, 13.80)	0.31 (0.00, 50.19)	D	12.03 (0.08, 2208.64)	F	
0.61 (0.02, 21.86)	0.90 (0.01, 146.27)	3.73 (0.03, 577.73)	12.03 (0.08, 2208.64)	F		
		Non-hematologic (grade ≥3)				
Rash						
A	0.99 (0.08, 11.05)	6.81 (0.46, 292.28)	9.07 (0.62, 370.88)	2.30 (0.12, 97.36)		
1.01 (0.09, 12.15)		B	7.28 (0.16, 533.29)	9.84 (0.23, 733.82)	2.37 (0.06, 192.09)	
0.15 (0.00, 2.18)	0.14 (0.00, 6.15)	C	1.38 (0.01, 110.68)	0.35 (0.00, 35.15)	0.35 (0.00, 35.15)	
0.11 (0.00, 1.61)	0.10 (0.00, 4.26)	0.73 (0.01, 70.12)	F	0.24 (0.00, 24.51)		
0.44 (0.01, 8.54)	0.42 (0.01, 17.58)	2.86 (0.03, 305.85)	4.19 (0.04, 419.48)	G		
Diarhea						
A	0.11 (0.00, 1.60)	8.64 (0.62, 370.49)	0.63 (0.06, 5.82)	3.51 (0.32, 55.29)	1.32 (0.13, 15.29)	
9.10 (0.63, 526.96)		B	91.68 (1.78, 13496.48)	5.80 (0.18, 652.52)	33.71 (0.86, 3857.15)	12.35 (0.32, 1109.38)
0.12 (0.00, 1.61)	0.01 (0.00, 0.56)	C	0.07 (0.00, 2.38)	0.39 (0.01, 17.62)	0.15 (0.00, 5.27)	
1.60 (0.17, 15.69)	0.17 (0.00, 5.66)	15.23 (0.42, 1064.71)	D	5.86 (0.20, 192.49)	2.18 (0.08, 61.23)	
0.28 (0.02, 3.16)	0.03 (0.00, 1.16)	2.58 (0.06, 187.55)	0.17 (0.01, 4.95)	F	0.37 (0.01, 12.76)	
0.76 (0.07, 7.77)	0.08 (0.00, 3.11)	6.86 (0.19, 513.41)	0.46 (0.02, 12.78)	2.72 (0.08, 92.84)	G	
Stomatitis						
A	0.92 (0.02, 33.25)	2.44 (0.13, 96.04)	5.59 (0.42, 224.30)	0.85 (0.02, 28.95)		
1.09 (0.03, 46.55)		B	2.79 (0.02, 455.98)	7.23 (0.06, 925.05)	0.90 (0.00, 178.08)	
0.41 (0.01, 7.73)	0.36 (0.00, 41.16)	C	2.26 (0.03, 238.49)	0.30 (0.00, 37.95)	0.14 (0.00, 12.52)	
0.18 (0.00, 2.35)	0.14 (0.00, 17.48)	0.44 (0.00, 33.19)	D	0.14 (0.00, 12.52)	F	
1.18 (0.03, 51.95)	1.11 (0.01, 220.96)	3.36 (0.03, 728.13)	7.36 (0.08, 1096.69)	F		

Notes: OR and 95%CI below the treatments should be read from row to column while above the treatments should be read from column to row. OR = odds ratio; 95%CI = 95% confidence intervals; A = Gemcitabine+Placebo; B = Gemcitabine+Axitinib; C = Gemcitabine+Trametinib; D = Gemcitabine+Sorafenib; F = Gemcitabine+Erlotinib; G = Gemcitabine+Tipifarnib.

- SUCRA values of six targeted drugs combined with gemcitabine in the treatment of advanced/metastatic PC:
 - The SUCRA value of cumulative probability sorting of seven regimens showed that Gemcitabine C Sorafenib combination showed the highest incidence rates of anemia (all grades), neutropenia (all grades), anemia (grade ≥3) and thrombocytopenia (grade ≥3) [anemia (all grades): 92.4%; neutropenia (all grades): 91.8%, anemia (grade ≥3): 86.8%, thrombocytopenia (grade ≥3): 83.3%].
 - Gemcitabine C Axitinib combination showed the highest incidence rates of thrombocytopenia (all grades) and neutropenia (grade ≥3) [thrombocytopenia (all grades): 95.2%, neutropenia (grade ≥3): 91.5%].
 - Gemcitabine C Trametinib combination showed the lowest incidence rates of for anemia (all grades), thrombocytopenia (all grades) and anemia (grades ≥3) [anemia (all grades): 43.2%, thrombocytopenia (all grades): 36.8%, anemia (grade ≥3): 30.2%]. Gemcitabine C Tipifarnib combination showed the lowest incidence rates of neutropenia (all grades), neutropenia (grade ≥3) and thrombocytopenia (grade ≥3) [neutropenia (all grades): 40.4%, neutropenia (grade ≥3): 35.5%, thrombocytopenia (grade ≥3): 37.8%].

Table 5. SUCRA values of seven treatment modalities under twelve endpoint outcomes.

SUCRA values (%)	Treatments							
	A	B	C	D	E	F	G	
			Hematologic (all grades)					
Anemia	44.6	75.2	43.2	92.4	NR	NR	45.0	
Neutropenia	47.0	74.2	45.6	91.8	NR	NR	40.4	
Thrombocytopenia	68.0	95.2	36.8	47.2	NR	NR	53.0	
			Hematologic (grade≥3)					
Anemia	47.2	86.7	30.2	86.8	58.0	NR	41.8	
Neutropenia	57.3	91.5	49.5	65.2	51.7	NR	35.5	
Thrombocytopenia	47.3	76.3	53.8	83.3	52.2	NR	37.8	
			Non-hematologic (all grades)					
Rash	70.6	96.8	36.8	NR	NR	34.4	61.8	
Diarrhea	72.3	84.5	48.5	22.7	NR	62.0	60.2	
Stomatitis	83.0	71.0	45.8	30.2	NR	69.0	NR	
			Non-hematologic (grade≥3)					
Rash	81.6	78.6	41.8	NR	NR	36.8	60.8	
Diarrhea	63.67	94.2	26.5	72.0	NR	37.3	55.8	
Stomatitis	72.0	69.2	51.4	36.4	NR	71.0	NR	

Notes: SUCRA = surface under the cumulative ranking curves; NR = not report; A = Gemcitabine+Placebo; B = Gemcitabine+Axitinib; C = Gemcitabine+Trametinib; D = Gemcitabine+Sorafenib; E = Gemcitabine+Bevacizumab; F = Gemcitabine+Erlotinib; G = Gemcitabine+Tipifamib.

- The SUCRA value results for non-hematologic toxicities were also recorded.
 - Gemcitabine C Axitinib combination showed the highest incidence rate of rash (all grades), diarrhea (all grades) and diarrhea (grade ≥3)[rash (all grades): 96.8%, diarrhea (all grades): 84.5%, diarrhea (grade ≥3): 94.2%].
 - Gemcitabine C Trametinib combination showed the lowest incidence rates of diarrhea (grade ≥3), (26.5%). Gemcitabine C Sorafenib combination showed the lowest incidence rates of diarrhea (all grades), stomatitis (all grades) and stomatitis (grade ≥3) lowest [diarrhea (all grades): 22.7%, stomatitis (all grades): 30.2%, stomatitis (grade ≥3): 36.4%]. Gemcitabine C
 - Erlotinib combination showed the lowest incidence rates of rash (all grades) and rash (grade ≥3) [rash (all grade): 34.4%, rash (grade ≥3): 36.8%].
- Cluster analyses were used in order to group the treatments according to their similarities regarding both outcomes → The cluster analyses results revealed that Gemcitabine C Axitinib combinations and Gemcitabine C Sorafenib combinations showed lower incidence rates of hematotoxicity, while Gemcitabine C Axitinib combinations showed lower incidence rates of non-hematotoxicity.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, the results indicate that Gemcitabine combinations with different target drugs regimens may show more frequent toxicities in the treatment of advanced or metastatic PC, which provides us with significant insight for their clinical use and treatment of advanced or metastatic PC.

Kommentare zum Review

- Gemischte Population (advanced/metastatic)
- Status/Linie unklar. Lediglich Information bei den Ausschlusskriterien → *Exclusion criteria (...)* PC patients who previously undergone chemotherapy, gemcitabine, targeted drugs and radiotherapy in the last two weeks

3.4 Leitlinien

Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), 2013 [7].

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften)

S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom; Langfassung, Version 1.0

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Zielsetzung dieser Leitlinie ist die Sicherstellung einer evidenzbasierten, flächendeckenden optimalen Versorgung von Patienten mit exokrinem Pankreaskarzinom.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Expertengruppe/Formulierung PICO Fragen
- Literaturrecherche und Bewertung der Literatur
- Interessenskonflikte dargelegt

LoE/GoR

- Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen.

Tabelle 7: Schema der Evidenzgraduierung bei der Erstellung der Leitlinie 2006

Level of Evidence (LoE)	Definition
1	Systematischer Review (SR) mit Homogenität (keine Heterogenität bzgl. der Ergebnisse der einzelnen Studien) von randomisierten kontrollierten Studien (RCT)
2a	Systematischer Review mit Homogenität von Kohortenstudien
2b	Individuelle Kohortenstudien plus RCTs geringer Qualität (z. B. Follow Up < 80 %):
3	Systematische Übersichten mit Homogenität von Fall-Kontroll-Studien sowie Individuelle Fall-Kontroll-Studien.
4	Fallserien und Kohortenstudien sowie Fall-Kontroll-Studien niedriger Qualität (d.h. Kohorte: Keine klar definierte Vergleichsgruppe, keine Outcome/Expositionsmessung in experimenteller und Kontrollgruppe, kein ausreichender Follow-Up; Fall-Kontroll-S.: Keine klar definierte Vergleichsgruppe)
5	Expertenmeinung oder inkonsistente bzw. nicht schlüssige Studien jedes Evidenzgrades

Tabelle 8: Schema der Empfehlungsgraduierung für die Empfehlungen aus 2006

Empfehlungsgrad	Bedeutung
A	Konsistent Studien mit Evidenzgrad 1 vorhanden
B	Konsistent Studien mit Evidenzgrad 2 oder 3 bzw. Extrapolationen von Studien mit Evidenzgrad 1
C	Studien mit Evidenzgrad 4 oder Extrapolationen von Studien mit Evidenzgrad 2 oder 3
D	Expertenmeinung oder inkonsistente bzw. nicht schlüssige Studien jedes Evidenzgrades

Tabelle 9: Schema der Empfehlungsgraduierung für die aktualisierten Empfehlungen aus 2013

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Syntax
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
O	Empfehlung offen	kann

Tabelle 10: Konsensusstärke

Konsensusstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 - 95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 - 75 % der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

Sonstige methodische Hinweise

- Bei diesem Dokument handelt es sich um die aktualisierte Fassung der 2006 erstmals erstellten S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom. → 1. Aktualisierung der Leitlinie 2013. **Die Gültigkeit der Leitlinie wurde nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat bis zum 30.10.2018 verlängert!** → *Anmerkung FBMed: Die LL war bei Fertigstellung der Synopse noch gültig, ist jedoch zum Zeitpunkt der Beratung abgelaufen.*

Palliative Therapie des Pankreaskarzinoms

Indikation zur Chemotherapie

8.1.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2013
Empfehlungsgrad A	Beim metastasierten bzw. lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom soll bei einem ECOG Performance Status von 0 bis 2 eine palliative Chemotherapie durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1a	Literatur: [305, 370-372, 374-382]	
	Starker Konsens	

8.2.	Evidenzbasierte Empfehlung	2013
Empfehlungsgrad B	Gemcitabin sollte als Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Pankreaskarzinoms eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1a	Literatur: [374, 375, 383-388]	
	Starker Konsens	

Erläuterung: Das Gemcitabin wird trotz überzeugender Nutzenbelege nur mit einer schwachen Empfehlung (Empfehlungsgrad B) empfohlen, weil mit FOLFIRINOX (siehe Empfehlung 8.8.) bzw. Gemcitabin plus Erlotinib bei rash (siehe Empfehlung 8.5.) zwei wirksamere Therapien bei bestimmten Patientengruppen in Frage kommen. Gemcitabin mono kann daher nicht grundsätzlich für alle Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Pankreaskarzinom empfohlen werden.

8.4.	Evidenzbasierte Empfehlung	2013
Empfehlungsgrad A	5-FU mit oder ohne Folinsäure soll nicht als alleinige Erstlinientherapie eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [374]	
	Starker Konsens	

Kombinationen mit „Targeted agents“

8.5.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2013
Empfehlungsgrad 0	Alternativ zur Gemcitabin Monotherapie kann eine Kombinationstherapie aus Gemcitabin und dem EGF-Rezeptortyrosinkinaseinhibitor Erlotinib beim metastasierten Pankreaskarzinom eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [385]	
	Konsens	

8.7.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2013
Empfehlungsgrad A	Weitere Kombinationen von Gemcitabin mit sogenannten "Targeted Therapies" wie Cetuximab, Bevacizumab oder Axitinib besitzen keinen Stellenwert in der Therapie des Pankreaskarzinoms und sollen außerhalb von prospektiven, kontrollierten Studien nicht eingesetzt werden. Diese Kombinationen werden nicht empfohlen.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [311, 386, 389, 390]	
	Starker Konsens	

Chemotherapiekombinationen: FOLFIRINOX

8.8.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2013
Empfehlungsgrad 0	Die Kombination von 5-FU/Folinsäure, Irinotecan und Oxaliplatin nach dem sogenannten FOLFIRINOX-Protokoll kann bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom und einem günstigen Risikoprofil (ECOG 0-1, Bilirubinwert unter dem 1,5-fachen des oberen Normwertes, Alter bis 75 Jahre) eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [376]	
	Starker Konsens	

Erläuterung: In einer großen randomisierten Studie wurde ein deutlicher Vorteil des FOLFIRINOX Regimes im Vergleich zu Gemcitabin gezeigt. Bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom und günstigen Risikofaktoren wurde das mediane Überleben von 6,8 auf 11,1 Monate verlängert ($p < 0,0001$; HR 0,57). Ebenso konnte das progressionsfreie Überleben von 3,3 auf 6,4 Monate und die Ansprechrate von 9,4 % auf 31,6 % durch Gabe des FOLFIRINOX-Protokolls im Vergleich zu Gemcitabin verbessert werden. Dem klinisch relevanten Nutzen steht eine deutlich höhere Toxizität des FOLFIRINOX-Regimes gegenüber, die sich im Vergleich zu Gemcitabin in einer Steigerung der Rate an Grad III/IV Neutropenie (45,7 % vs. 18,7 %), an febriler Neutropenie (5,4 vs. 0,6 %) und Grad III/IV Diarrhoe (12,7 % vs. 1,2 %) niederschlägt. In der Studie wurde die Therapie bereits ab einer Grad II Neutropenie oder Thrombopenie passager pausiert und eine Dosisanpassung gemäß den Studienkriterien vorgenommen. G-CSF wurde im Laufe der Therapie mit FOLFIRINOX

bei insgesamt 42,5 % der Patienten gegeben. Aufgrund der relativ niedrigen Rate an febrilen Neutropenien (5,4 %) wurde keine generelle primäre G-CSF Prophylaxe empfohlen. Wegen der strengen Selektionskriterien wurden in diese Studie nur 36 % Patienten mit Pankreaskopftumoren und nur 14 % mit biliären Stents eingeschlossen. Ob eine prophylaktische Antibiotikatherapie bei Stentträgern indiziert ist, kann anhand der Studiendaten nicht beurteilt werden.

8.9.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2013
Empfehlungsgrad B	Die Kombination von Gemcitabin mit Oxaliplatin, Cisplatin oder Capecitabin sollte nicht als Standard in der Erstlinientherapie des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, inoperablen Pankreaskarzinoms eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1a	Literatur: [375, 383, 384, 387, 388, 391, 392]	
	Starker Konsens	

Folgetherapien bei Progress unter einer Erstlinientherapie

8.11.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2013
Empfehlungsgrad B	Bei Progress unter einer Therapie mit Gemcitabin sollte bei einem ECOG ≤ 2 eine Zweitlinientherapie mit 5-FU und Oxaliplatin durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1b-	Literatur: [395]	
	Starker Konsens	

Alberta Provincial Gastrointestinal Tumour Team, 2017 [1].

Alberta Health Services

Adenocarcinoma of the pancreas

Leitlinienorganisation/Fragestellung

- What are the recommendations for the diagnostic workup of adult patients with adenocarcinoma of the pancreas?
- What are the treatment recommendations for adult patients with potentially curable adenocarcinoma of the pancreas?
- What are the management recommendations for adult patients with unresectable cancer of the pancreas?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

This guideline was reviewed and endorsed by the Alberta Provincial Gastrointestinal Tumour Team. Members of the Alberta Provincial Gastrointestinal Tumour Team include medical oncologists, radiation oncologists, surgical oncologists, hepatologists, gastroenterologists,

interventional radiologists, nurses, nurse practitioners, pathologists, and pharmacists. Evidence was selected and reviewed by a working group comprised of members from the Alberta Provincial Gastrointestinal Tumour Team and a Knowledge Management Specialist from the Guideline Resource Unit.

Recherche/Suchzeitraum:

- This guideline was developed to promote evidence-based practice in Alberta. It was compiled from the results of randomized controlled trials and systematic reviews, derived from an English language and relevant term search of PubMed and MEDLINE from 1990 forward. It takes into consideration related information presented at local, national, and international meetings as well as the Alberta Provincial Gastrointestinal Tumour Team's interpretation of the data. For the 2017 update of this guideline, recommendations were modified based on a consensus discussion at the 2017 Annual Gastrointestinal Tumour Team Meeting. However, no formal update of the literature was performed.

LoE/GoR

- Similar to the American Society of Clinical Oncology (ASCO) methodology for formulating guideline recommendations. Guideline Resource Unit (GURU) does not use formal rating schemes for describing the strength of the recommendations, but rather describes, in conventional and explicit language, the type and quality of the research and existing guidelines that were taken into consideration when formulating the recommendations including: Description of all known benefits and possible harms; Evidence summary, quality/quantity/consistency of discussion; Discussion of the role of clinical experience, theory, values and opinions in developing the recommendation

Sonstige methodische Hinweise

- This guideline was originally developed in January 2008. This guideline was revised in March 2009, August 2009, March 2010, June 2011, October 2013, March 2014, June 2015 and November 2017.

Empfehlungen

Management Recommendations for Unresectable Adenocarcinoma of the Pancreas

Stage	Recommendations
<p>Locally Advanced Stage III T₄N_{any}M₀</p>	<p>First line treatment A discussion addressing patient preferences concerning the balance of toxicity and efficacy should guide the decision for first line therapy for patients with good performance status.</p>
<p>Metastatic Disease Stage IV T_{any}N_{any}M₁</p>	<p>FOLFIRINOX</p> <ul style="list-style-type: none"> For <u>carefully selected</u> patients with metastatic disease, performance status (ECOG 0 or 1), age ≤ 75 years, and a normal or nearly normal bilirubin, FOLFIRINOX prolongs overall survival (11.1 months versus 6.8 months, HR 0.57, 95% CI 0.45-0.73, p = 0.0001) and delays the deterioration in quality of life when compared to Gemcitabine alone.^{11,12} The rate of grade 3/4 toxicities emphasizes the need for education, monitoring, and active management (see Table 4 and 5 below). It should only be administered in the Tertiary or Regional Cancer Centres. The Provincial Gastrointestinal Tumour Team agree that FOLFIRINOX may also be considered for patients with locally advanced disease given that a high response rate may result in the conversion of some patients to resectable disease. At present, no randomized studies have explored the use of FOLFIRINOX in locally advanced pancreatic cancer patients (see Appendix A for a list of current clinical trials using this regimen). Several retrospective reviews have demonstrated the efficacy and tolerability of FOLFIRINOX in this patient group, despite the use of dose modifications and adverse events.¹³⁻¹⁵ <p>nab-Paclitaxel plus Gemcitabine</p> <ul style="list-style-type: none"> Patients may also be considered for treatment with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. An international, phase III trial of 881 metastatic pancreatic cancer patients compared the efficacy and safety of nab-Paclitaxel plus Gemcitabine versus Gemcitabine alone.¹⁶ Median overall survival was 8.5 months in the intervention arm compared to 6.7 months in the control arm (HR 0.72, 95% CI 0.62–0.83, p<0.001). Median progression-free survival was 5.5 months versus 3.7 months in the nab-Paclitaxel plus Gemcitabine versus Gemcitabine alone group, respectively (HR 0.69, 95% CI 0.58–0.82, p<0.001). According to independent review, the response rate was 23% versus 7% in the nab-Paclitaxel plus Gemcitabine group versus the control group, respectively (p<0.001). The Provincial Gastrointestinal Tumour Team adapts the eligibility criteria based on the above mentioned phase III study.¹⁶ The Provincial Gastrointestinal Tumour Team agree that nab-Paclitaxel plus Gemcitabine may also be considered for patients with locally advanced disease. Patients eligible for nab-Paclitaxel plus Gemcitabine should meet the following criteria: <ul style="list-style-type: none"> ≥18 years of age <u>Karnofsky performance status score ≥70</u> Have not previously received chemotherapy for metastatic disease (patient could have received treatment with Fluorouracil or Gemcitabine as a radiation sensitizer in the adjuvant setting if the treatment had been received at least 6 months ago) Have histologically or cytologically confirmed metastatic or locally advanced adenocarcinoma of the pancreas Have adequate hematologic, hepatic, and renal function, including: <ul style="list-style-type: none"> Absolute neutrophil count of ≥1.5x10⁹ per litre Hemoglobin level of ≥9 g per deciliter Bilirubin level at or below the upper limit of the normal range <p>Gemcitabine</p> <ul style="list-style-type: none"> For patients with a performance status of ECOG ≤2, Gemcitabine (1,000 mg/m² IV over thirty minutes once weekly for seven of eight weeks and subsequently weekly for three of four weeks) has been shown to offer a "clinical benefit response" (improvement in pain, performance status, and weight) in 23.8%.^{17,18} In addition, it may prolong median survival (to 5.85 months) and improve twelve-month survival (to 18%). Treatment should be continued until progression or until significant clinical deterioration secondary to tumour-related symptoms.

Stage	Recommendations
	<p>Second line treatment</p> <ul style="list-style-type: none"> • After progression on Gemcitabine, treatment with Leucovorin (200 mg/m² IV over thirty minutes) followed by a continuous intravenous infusion of 5-Fluorouracil (2,000 mg/m² over twenty-four hours) on days 1, 8, 15, and 22 with Oxaliplatin (85 mg/m² IV over two hours) on days 8 and 22 of every six week cycle ("OFF" regimen) has been shown to increase median overall survival compared to Leucovorin and 5-Fluorouracil alone; from 3.3 months to 5.9 months ($p=0.010$) in patients with a good performance status.¹⁹ Note that FOLFOX is not interchangeable with "OFF" as it has been shown to be inferior to Leucovorin and 5-Fluorouracil in terms of OS in the second line²⁰. • Nanoliposomal irinotecan (80 mg/m², equivalent to 70 mg/m² of irinotecan base) with 5-Fluorouracil and Leucovorin is an acceptable second line treatment option and may be considered for use after Health Canada approval is obtained as the addition of nanoliposomal irinotecan increased median overall survival to 6.1m (95%CI 4.8-8.9) compared to 4.2m (95%CI 3.3-5.3m) in the fluorouracil and folinic acid alone group (HR 0.67, 95% CI 0.49-0.92; $p=0.012$).¹²

Ducreux M et al., 2015 [5].

European Society for Medical Oncology (ESMO)

Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Evidence-based recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of pancreatic cancer

Methodik

Grundlage der Leitlinie

These clinical practice guidelines were developed in accordance with the ESMO standard operating procedures for clinical practice guidelines development. The relevant literature has been selected by the expert authors.

This manuscript has been subjected to an anonymous peer review process.

LoE/GoR

Table 5. Levels of evidence and grades of recommendation
(adapted from the Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System*)

Levels of evidence	
I	Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity
II	Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
III	Prospective cohort studies
IV	Retrospective cohort studies or case-control studies
V	Studies without control group, case reports, expert opinions

Grades of recommendation	
A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended
B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended
C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, ...), optional
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended
E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended

*By permission of the Infectious Diseases Society of America [58].

Statements without grading were considered justified standard clinical practice by the experts and the ESMO faculty.

Treatment of advanced/metastatic disease

recommendation for palliative and supportive care in advanced/metastatic disease

- Duodenal obstruction is preferably managed by endoscopic placement of an expandable metal stent when possible, and is favoured over surgery [IV, B]
- Oncologic treatment: there are three options to treat patients with a metastatic pancreatic cancer according to their general status:
 - For patients with performance status of 3/4, with significant morbidities and a very short life expectancy: only symptomatic treatment can be considered. Even chemotherapy with gemcitabine cannot be considered for such patients.
 - In very selected patients with ECOG performance status 2 due to heavy tumour load, gemcitabine and nab-paclitaxel can be considered for best chance of response [II, B].
 - For patients with performance status of 2 and/or bilirubin level higher than 1.5× ULN: monotherapy with gemcitabine could be considered [I, A]
 - If the performance status of the patient is 0 or 1 and the bilirubin level is below 1.5× ULN two types of combination chemotherapy—the FOLFIRINOX regimen or the combination of gemcitabine and nab-paclitaxel—should be considered [I, A]

The efficacy of the treatment has to be evaluated every two months with a comparative CT scan. The treatment has to be stopped if a RECIST progression is observed and second-line treatment has to be discussed.

second-line treatment

- A first randomised trial (168 patients) has shown, in patients with advanced gemcitabine-refractory pancreatic cancer, that second-line 5-FU, folinic acid and oxaliplatin, significantly extend the duration of OS when compared with 5-FU, folinic acid alone. These results have not been confirmed by a more recent Canadian trial. Very recently, combination of MM-398, a nanoliposomal encapsulation of irinotecan, and 5-FU, folinic acid has shown an improvement of OS (6.1 versus 4.2 months), PFS and ORR in the intent-to-treat population over 5-FU/LV alone. Second-line therapy of pancreatic cancer has to be considered in terms of risk benefit for the patient. If the general status remains correct, considering the conflicting results on the use of oxaliplatin, MM-398 when available in all countries may be the best option for second-line treatment of these patients [II, B].

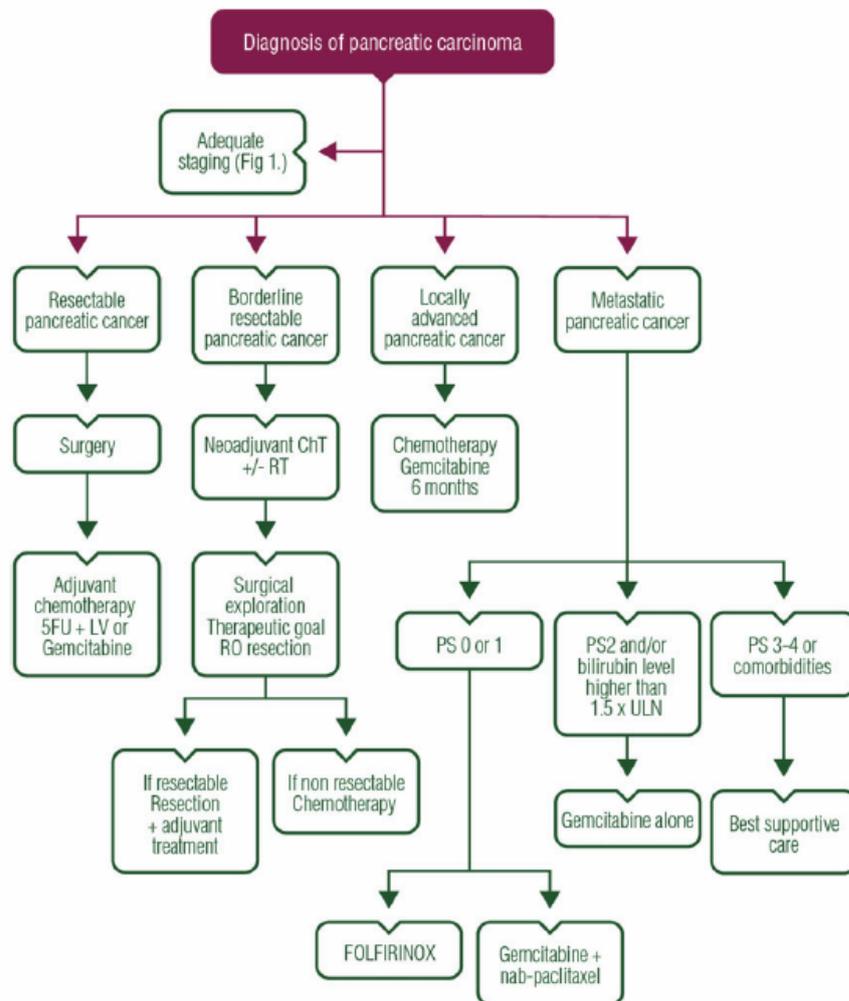


Figure 2. Treatment strategy. ChT, chemotherapy; RT, radiotherapy; 5-FU, 5-fluorouracil; LV, leucovorin; PS, performance status; ULN, upper limit of normal

Recommendations for follow-up:

Considering the poor prognosis of the disease upon diagnosis of a recurrence, there is no evidence that regular follow-up after initial therapy with curative intent has any impact on the outcome. Follow-up visits should concentrate on symptoms, nutrition, and psycho-social support. recommendations for follow-up

- There is no evidence that regular follow-up after initial therapy with curative intent is useful [IV, D].

Sohal DP et al., 2016 [15] & Sohal DP et al., 2018 [16]

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Metastatic Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline & Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update

Leitlinienorganisation/Fragestellung

What is the treatment of patients with metastatic pancreatic cancer?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- An Expert Panel developed clinical practice guideline recommendations that are based on a systematic review of the medical literature (from April 2004 to June 2015)
- Update for second-line: ASCO convened an Expert Panel to conduct a systematic review of the literature on second-line therapy published between June 2015 and January 2018. → Two new studies were found that met the inclusion criteria.

LoE/GoR

- Study quality was formally assessed for the studies identified. Design aspects related to the individual study quality were assessed by one reviewer and included factors such as blinding, allocation concealment, placebo control, intention to treat, funding sources, etc. The risk of bias is assessed as low, intermediate or high for most of the identified evidence.

Type of Recommendation	Definition
Evidence based	There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.
Formal consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. Therefore, the Expert Panel used a formal consensus process to reach this recommendation, which is considered the best current guidance for practice. The Expert Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (ie, "strong," "moderate," or "weak"). The results of the formal consensus process are summarized in the guideline and reported in the Data Supplement.
Informal consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. The recommendation is considered the best current guidance for practice, based on informal consensus of the Expert Panel. The Expert Panel agreed that a formal consensus process was not necessary for reasons described in the literature review and discussion. The Expert Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (ie, "strong," "moderate," or "weak").
No recommendation	There is insufficient evidence, confidence, or agreement to provide a recommendation to guide clinical practice at this time. The Expert Panel deemed the available evidence as insufficient and concluded it was unlikely that a formal consensus process would achieve the level of agreement needed for a recommendation.

Rating for Strength of Recommendation	Definition
Strong	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) strong evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with no or minor exceptions; (3) minor or no concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation.
Moderate	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) good evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with minor and/or few exceptions; (3) minor and/or few concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation.
Weak	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on (1) limited evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, but with important exceptions; (3) concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.

Rating for Strength of Evidence	Definition
High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (i.e., balance of benefits v harms) and that further research is very unlikely to change either the magnitude or direction of this net effect.
Intermediate	Moderate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect; however, it might alter the magnitude of the net effect.
Low	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change either the magnitude and/or direction this net effect.
Insufficient	Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. The use of the consensus opinion of experts is reasonable to inform outcomes related to the topic.

Treatment

Clinical Question 2: What Is the Appropriate First-Line Treatment of Patients With Metastatic Pancreatic Cancer?

- Recommendation 2.1. Leucovorin, fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin (FOLFIRINOX) is recommended for patients who meet all of the following criteria: ECOG PS 0 to 1, favorable comorbidity profile, patient preference and support system for aggressive medical therapy, and access to chemotherapy port and infusion pump management services (Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 2.2. Gemcitabine plus nanoparticle albuminbound (NAB)-paclitaxel is recommended for patients who meet all of the following criteria: ECOG PS 0 to 1, relatively favorable comorbidity profile, and patient preference and support system for relatively aggressive medical therapy (Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 2.3. Gemcitabine alone is recommended for patients who have either an ECOG PS 2 or a comorbidity profile that precludes more-aggressive regimens and who wish to pursue cancer-directed therapy. The addition of either capecitabine or erlotinib to gemcitabine may be offered in this setting (Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 2.4. Patients with an ECOG PS ≥ 3 or with poorly controlled comorbid conditions despite ongoing active medical care should be offered cancer-directed therapy on only a case-by-case basis. The major emphasis should be on optimizing supportive care measures (Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).

Clinical Question 3: What Is the Appropriate Therapy for Patients With Metastatic Pancreatic Cancer Who Experience Either Disease Progression or Intolerable Toxicity With Prior Regimens for Metastatic Pancreatic Cancer?

- From Update: Recommendation 3.1. Routine testing for dMMR or MSI-H is recommended, using IHC, PCR, or NGS for patients who are considered to be candidates for checkpoint inhibitor therapy (Type: informal consensus, benefits outweigh harms; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate).
- From Update: Recommendation 3.2. PD-1 immune checkpoint inhibitor pembrolizumab is recommended as second-line therapy for patients who have tested positive for dMMR or MSI-H (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 3.3. Gemcitabine plus NAB-paclitaxel can be offered as second-line therapy for patients who meet all of the following criteria: first-line treatment with FOLFIRINOX, ECOG PS 0 to 1, relatively favorable comorbidity profile, and patient preference and a support system for aggressive medical therapy (Type: informal consensus, benefits outweigh harms; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate).
- From Update: Recommendation 3.4. Fluorouracil plus nanoliposomal irinotecan, or fluorouracil plus irinotecan where the former combination is unavailable, is preferred as second-line therapy for patients who meet all of the following criteria: first-line treatment

with gemcitabine plus NAB-paclitaxel, an ECOG PS of 0 to 1, a relatively favorable comorbidity profile, patient preference and a support system for aggressive medical therapy, and access to chemotherapy port and infusion pump management services (Type: informal consensus, benefits outweigh harms; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate).

- From Update: Recommendation 3.5. Fluorouracil plus oxaliplatin may be considered as second-line therapy for patients who meet all of the following criteria: first-line treatment with gemcitabine plus NAB-paclitaxel, an ECOG PS of 0 to 1, a relatively favorable comorbidity profile, patient preference and a support system for aggressive medical therapy, and access to chemotherapy port and infusion pump management services (Type: informal consensus, benefits outweigh harms; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate).

From Update: Qualifying statement for recommendations 3.4 and 3.5. A recent phase III trial comparing mFOLFOX with FU + LV demonstrated a higher rate of grade 3 or 4 adverse events and significantly reduced OS within the mFOLFOX6 arm of the trial. However, previous phase III data have demonstrated a benefit with the OFF regimen compared with FU + LV. Considering the inconsistency of these results, although fluorouracil plus nanoliposomal irinotecan is preferred, the Expert Panel continues to support the use of fluorouracil plus oxaliplatin as an option where the availability of fluorouracil plus nanoliposomal irinotecan is limited or where residual toxicity from first-line therapy or comorbidities preclude the use of fluorouracil plus nanoliposomal irinotecan.

- Recommendation 3.6. Gemcitabine or fluorouracil can be considered as second-line therapy for patients who have either an ECOG PS of 2 or a comorbidity profile that precludes more aggressive regimens and who wish to pursue cancer-directed therapy (Type: informal consensus, benefits outweigh harms; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 3.7. No data are available to recommend third line (or greater) therapy with a cytotoxic agent. Clinical trial participation is encouraged (Type: informal consensus, benefits outweigh harms; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate).

Clinical Question 6: What Is the Recommended Frequency of Follow-Up Care/Surveillance for Patients With Metastatic Pancreatic Cancer?

- Recommendation 6.1. For patients on active cancer-directed therapy outside a clinical trial, imaging to assess first response should be offered at 2 to 3 months from the initiation of therapy. CT scans with contrast are the preferred modality. Thereafter, clinical assessment conducted frequently during visits for cancer-directed therapy should supplant imaging assessment. The routine use of positron emission tomography scans for the management of patients with pancreatic cancer is not recommended. CA19-9 is not considered an optimal substitute for imaging for assessing treatment response (Type: informal consensus, benefits outweigh harms; Evidence quality: low; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 6.2. No data exist on the duration of cancer-directed therapy. An ongoing discussion of goals of care and assessment of treatment response and tolerability should guide decisions to continue or hold/terminate cancer-directed therapy (Type: informal consensus, benefits outweigh harms; Evidence quality: low; Strength of recommendation: strong).

Literature review and analysis: At present, no evidence-based data exist to guide the frequency of imaging for patients with metastatic cancer. The two approved chemotherapy combinations of

FOLFIRINOX (once every 2 weeks) and gemcitabine plus NAB-paclitaxel (days 1, 8, 15 every 4 weeks) lend themselves naturally to follow-up imaging after 8 or 12 weeks of chemotherapy. The clinical practice for physicians in this panel would be to reimage after 8 to 12 weeks of chemotherapy.

NICE, 2018 [11].

National Institute for Health and Care Excellence

Pancreatic cancer in adults: diagnosis and management

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Provide recommendations for the treatment and care of people with pancreatic cancer

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- A multidisciplinary committee comprising healthcare professionals and researchers as well as 2 lay members developed this guideline
- Development of review questions and outcomes/ full literature searches (June 2016 and October 2016), critical appraisals and evidence reviews were completed for all review questions.

LoE/GoR

- GRADE methodology/ Cochrane Risk of Bias tool, for observational studies, quality was assessed using the Newcastle-Ottawa Scale

Table 6: Description of quality elements in GRADE for intervention studies

Quality element	Description
Risk of bias (study limitations)	Limitations in the study design and implementation may bias the estimates of the treatment effect. High risk of bias for the majority of the evidence decreases confidence in the estimate of the effect.
Inconsistency	Inconsistency refers to an unexplained heterogeneity of results or findings.
Indirectness	Indirectness refers to differences in study population, intervention, comparator and outcomes between the available evidence and the review question, or recommendation made, such that the effect estimate is changed. This is also related to applicability or generalisability of findings.
Imprecision	Results are imprecise when studies include relatively few patients and few events and thus have wide confidence intervals around the estimate of the effect. Imprecision results if the confidence interval includes the clinically important threshold. For qualitative research this can relate to the sufficiency of data within each theme.
Publication bias	Publication bias is a systematic underestimate or an overestimate of the underlying beneficial or harmful effect due to the selective publication of studies.

Table 11: Summary of Cochrane risk of bias tool

Risk of bias	Explanation
Allocation concealment	Those enrolling patients are aware of the group to which the next enrolled patient will be allocated (this is a major problem in 'pseudo' or 'quasi' randomised trials with allocation by, for example, day of week, birth date, chart number).
Lack of blinding	Patient, caregivers, those recording outcomes, those adjudicating outcomes or data analysts are aware of the arm to which patients are allocated.
Incomplete accounting of patients and outcome events	Missing data not accounted for and failure of the investigators to adhere to the intention to treat principle when indicated.
Selective outcome reporting	Reporting of some outcomes and not others on the basis of the results.
Other risks of bias	For example: <ul style="list-style-type: none"> • stopping early for benefit observed in randomised trials, in particular in the absence of adequate stopping rules • use of unvalidated patient-reported outcomes • recruitment bias in cluster randomised trials.

Table 12: Summary of Newcastle and Ottawa scale

Risk of bias category	Quality assessment item
Selection	Representativeness of the cohort
	Selection of the non-exposed cohort
	Ascertainment of exposure
	Demonstration that the outcome of interest was not present at the start of the study
Comparability	Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
Outcome	Assessment of outcome
	Was follow-up long enough for outcomes to occur
	Adequacy of follow-up of cohorts

Management of unresectable pancreatic 1 cancer

Management of metastatic pancreatic cancer

- First-line treatment
 - Offer FOLFIRINOX to people with metastatic pancreatic cancer and an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0–1.
 - Consider gemcitabine combination therapy⁵ for people who are not well enough to tolerate FOLFIRINOX. For guidance on combination therapy with gemcitabine and nab-paclitaxel, see the NICE technology appraisal guidance on paclitaxel as albumin-bound nanoparticles with gemcitabine for untreated metastatic pancreatic cancer.
 - Offer gemcitabine to people who are not well enough to tolerate combination chemotherapy.
- Second-line treatment
 - Consider oxaliplatin-based chemotherapy as second-line treatment for people who have not had first-line oxaliplatin.

- Consider gemcitabine-based chemotherapy as second-line treatment for people whose cancer has progressed after first-line FOLFIRINOX.

Quality of evidence

- *The quality of the outcomes for the comparisons identified by this review were as follows:*
 - *Chemotherapy versus immunochemotherapy for second line treatment - very low.*
 - *5-FU combination chemotherapy versus other chemotherapy regimens – ranged from very low to low*
 - *Second-line chemotherapy versus other chemotherapy regimens for metastatic disease –ranged from very low to low*
 - *Gemcitabine versus novel agents – ranged from very low to moderate*
 - *5-FU alone versus 5-FU combination chemotherapy (both metastatic and locally advanced disease) – ranged from very low to moderate*
 - *Second-line chemotherapy versus other chemotherapy regimens for mixed metastatic and locally advanced disease – ranged from low to moderate*
 - *Chemotherapy versus immunochemotherapy for first line treatment - ranged from low to moderate quality.*
 - *Chemotherapy (second-line) versus best supportive care – ranged from low to moderate*
 - *Standard-dose versus low-dose gemcitabine – ranged from low to moderate*
 - *Intra-arterial chemotherapy versus systemic chemotherapy – ranged from low to moderate*
 - *Chemotherapy versus prophylactic anticoagulation + chemotherapy – ranged from low to moderate*

A substantial number of studies in the evidence base included mixed locally advanced and metastatic cancer populations, but did not report the subgroups separately. Given that there is a continuum between locally advanced and metastatic disease, the committee agreed it was appropriate to use evidence with mixed populations to base their recommendations on. However, during their discussions the committee applied more weight to those studies that had exclusively metastatic populations or had reported metastatic populations separately. The committee noted that no RCT evidence was identified which evaluated surgical resection of metastases in people with pancreatic cancer. The committee therefore agreed to recommend further research in this area, as the role of surgery in managing metastatic pancreatic cancer is a common question asked by patients.

Neuzillet C et al., 2018 [12].

Pancreatic cancer: French clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, AFC)

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The primary aim was to develop recommendations using only methodologically established evidence-based guidelines or primary evidence, and to achieve an interdisciplinary consensus.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

This guideline is a collaborative work under the auspices of all French medical and surgical societies involved in the management of pancreatic cancer.

A writing multidisciplinary committee (from nine medical societies) gathering experts from different specialties involved in the management of pancreatic cancer (pathologist, surgeons, radiation oncologists, medical oncologists, and gastroenterologists) was designated to review recent literature (PubMed search until December 2017 and international congress abstracts of randomized trials) and to write a first document after interactive discussions.

This initial document was reviewed and modified after further evaluation by a review committee and the last version was finally validated by the steering committee of the participating National Societies.

LoE/GoR

- Recommendations based on this level of evidence were scored in 3 categories (grade A–C) according to the GRADE system with only expert opinion (agreement or not, grade D) when no scientific evidence was validated. All the statements in the present article completely match the original full guidelines, with no additional data or comments.

Treatments

Metastatic PDAC

- First line

Recommendations

- Supportive care from diagnosis (recommendation: grade A) (same as locally advanced PDAC).
- ECOG PS 3–4: best supportive care (expert agreement)
- Age <75 years, ECOG PS 0–1 and bilirubin <1.5 ULN: FOLFIRINOX or gemcitabine plus nab-paclitaxel (recommendation: grade A).
- ECOG PS 2 and bilirubin <1.5 ULN: gemcitabine plus nab-paclitaxel (recommendation: grade B) or gemcitabine (recommendation: grade A).
- ECOG PS 0–2 and bilirubin ≥ 1.5 ULN or comorbidities: gemcitabine (recommendation: grade A).

Options

- ECOG PS 0–1: gemcitabine plus platinum or gemcitabine plus 5-FU (or capecitabine) (recommendation: grade B)
- ECOG PS 2 and/or bilirubin ≥ 1.5 ULN: FOLFOX (expert opinion).

Clinical trials

- *PRODIGE 63 (TEDOPaM) trial*
- *APACaP trial*
- *URGENCE Pancreas Study (NCT02979483): prospective cohort evaluating an early supportive care program for symptomatic (ECOG PS 2) advanced PDAC*
- *PRODIGE GEMFOX trial: first-line FOLFOX versus gemcitabine in patients with metastatic PDAC who are not eligible for FOLFIRI-NOX (phase III study)*

- Second line

Recommendations

- Chemotherapy if ECOG PS 0–1 (recommendation: grade A).
- FOLFOX (recommendation: grade B) after failure of gemcitabine.
- 5-FU/FA plus nal-IRI (recommendation: grade B) after failure of gemcitabine.

Options

- FOLFIRI after failure of gemcitabine (recommendation: grade C).
- Gemcitabine after failure of FOLFIRINOX (expert agreement).
- Gemcitabine plus nab-paclitaxel after failure of FOLFIRINOX if ECOG PS 0–1 (expert opinion).
- Gemcitabine or 5-FU single agent if ECOG PS 2 (expert opinion).
- Paclitaxel alone or with gemcitabine (expert opinion).

Clinical trials

- *PRODIGE GEMPAX trial: gemcitabine plus paclitaxel versus gemcitabine alone after failure of FOLFIRINOX (phase III study).*

- Treatment of tumor relapse: Metastatic relapse

Recommendations: No reference.

Options:

- Chemotherapy (recommendation: grade B): Type depends on: (i) patient's general condition, (ii) extension of the disease and associated symptoms, (iii) residual toxicity of previous treatments, (iv) initial efficacy, (v) and treatment-free time interval.
- In very selected cases of long time interval between tumor resection and recurrence, oligometastatic pulmonary involvement, prolonged disease control with chemotherapy, and possibility of R0 resection: surgery or local destruction can be discussed (expert opinion). In patients who underwent PD and biliodigestive anastomosis, surgery recommended rather than local destruction (risk of liver abscess on ischemic cholangitis secondary to the reduction of the biliary arterial blood supply).

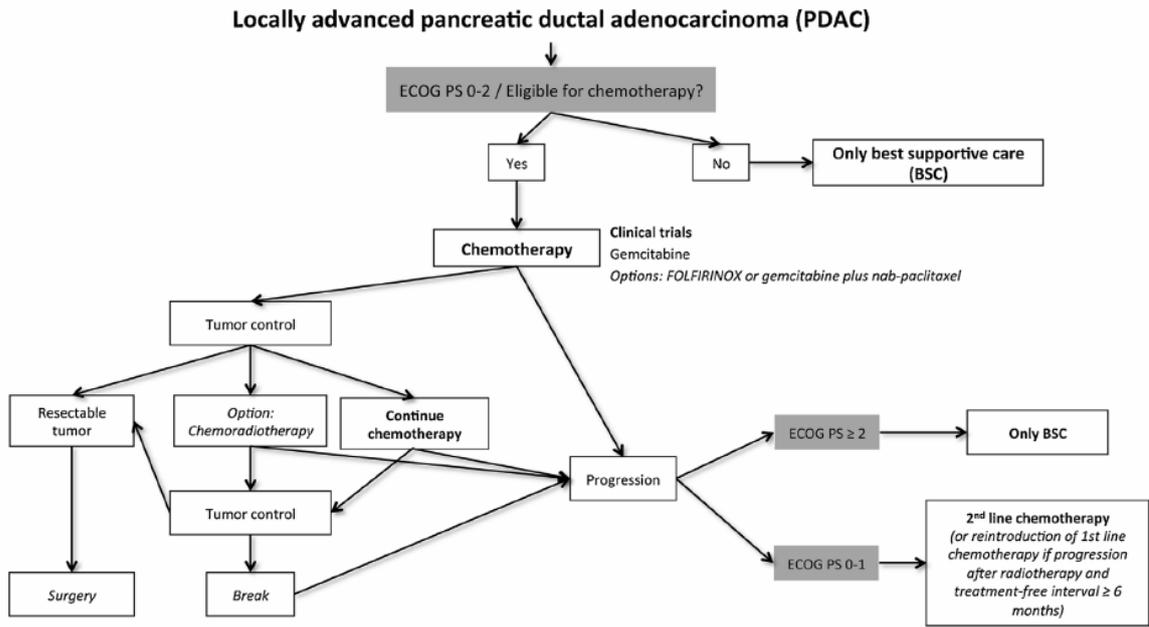


Fig. 2. Algorithm for treatment of locally advanced tumor pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC).
ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status.

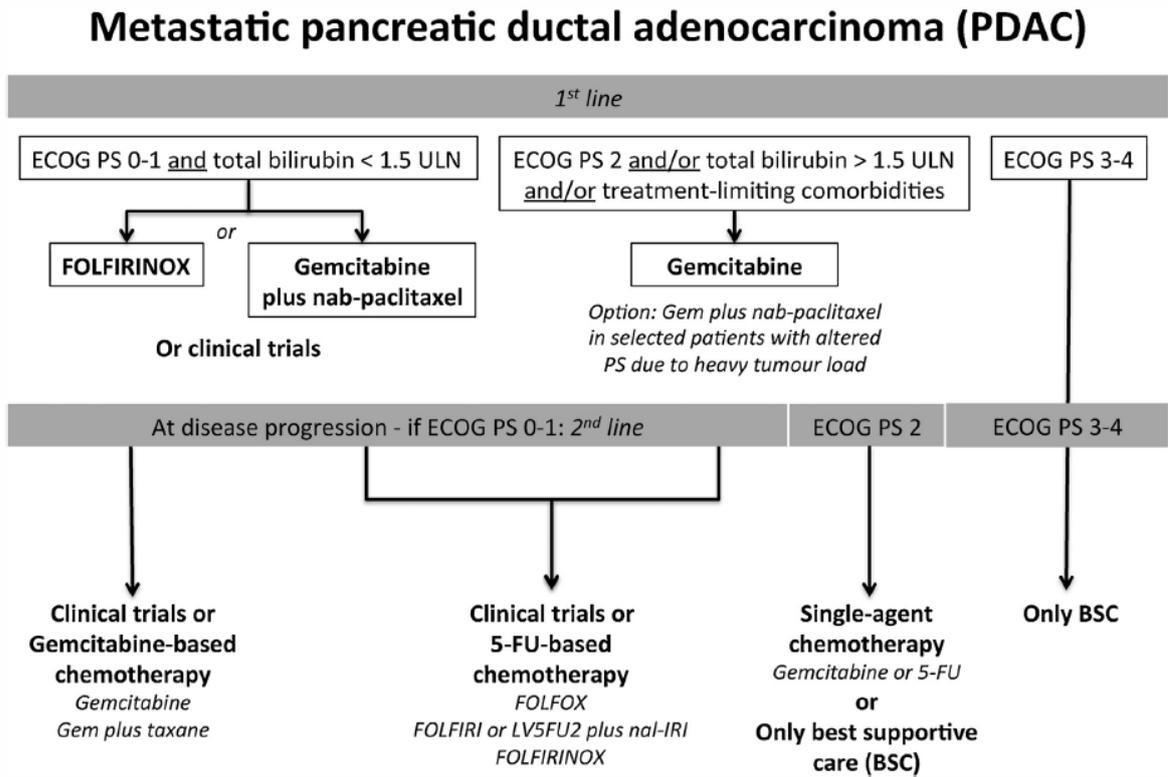


Fig. 3. Algorithm for treatment of metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). ECOG PS: performance status; ULN: upper limit of normal.

Evaluation and surveillance

- After treatment
 - No reference.

- Options: May be useful after curative surgical resection to detect recurrence at an early stage.
- Proposal: (i) clinical examination, (ii) serum CA19-9 measurement when elevated at diagnosis, (iii) thoraco-abdomino-pelvic MDCT, every 3 months during 2–3 years, then every 6–12 months up to 5 years (expert opinion).
- During treatment
 - No reference.
 - Options: No data in the literature to define optimal surveillance modalities.
 - Proposal: same modalities as “after treatment” (expert agreement): Neoadjuvant or induction setting: every 2 months; Adjuvant setting: every 3 months; Advanced setting: every 2–3 months.

Veereman G et al., 2017 [17,18].

Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)

Management of pancreatic cancer – Part 1: Introduction and methodology & Management of pancreatic cancer – Part 4: Recurrent and metastatic cancer

Leitlinienorganisation/Fragestellung

This guideline provides recommendations based on current scientific evidence for three specific RQs about pancreatic cancer.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

The KCE guideline is produced according to highly codified principles, based on scientific information regularly updated from the international literature. This guideline was developed using a standard methodology based on a systematic review of the evidence.

questions were selected and the inclusion and exclusion criteria were defined in collaboration with a scoping group, consisting of members of the GDG and stakeholders. The composition of the different groups is documented in the Colophon. In a second step, a systematic literature review was conducted. The third step involves formulation of recommendations based on the literature review and grading according to the GRADE approach.

What is the optimal treatment strategy in patients with recurrent/metastatic pancreatic cancer?

- In patients with unresectable or advanced PC a difference in OS or QoL between various types of anti-cancer therapy and BSC could neither be demonstrated nor refuted (low to very low level of evidence).
- There is evidence of moderate quality that compared to 5-FU, gemcitabine leads to better OS in patients with symptomatic advanced PC (moderate level of evidence). QoL was not assessed.
- There is evidence of high quality that compared to gemcitabine, FOLFIRINOX leads to better OS in patients with MPC (high level of evidence).
- There is evidence of moderate quality that compared to gemcitabine, FOLFIRINOX leads to better QoL in patients with MPC (moderate level of evidence).

- In patients with LAPC or MPC a difference in OS between various types of chemotherapy (CO-101 or ZD9331) and gemcitabine could neither be demonstrated nor refuted (low level of evidence). QoL was not assessed.
- There is evidence that compared to gemcitabine alone gemcitabine in combination with fluoropyrimidine (low level of evidence), oxaliplatin/capecitabine (GEMOXEL) or cisplatin/epirubicin/5-FU (low level of evidence) leads to better survival in patients with advanced PC.
- For patients with MPC gemcitabine in combination with taxane leads to better survival than gemcitabine alone (high level of evidence).
- In patients with advanced PC a difference in OS between gemcitabine in combination with platinum agent (low level of evidence), topoisomerase inhibitor (low level of evidence) or various types of other additional interventions (very low level of evidence) and gemcitabine alone could neither be demonstrated nor refuted.
- In patients with advanced PC a difference in QoL between gemcitabine combinations versus gemcitabine alone could neither be demonstrated nor refuted (very low level of evidence).
- In patients with unresectable PC, LAPC or MPC a difference in OS between fluoropyrimidine combinations versus fluoropyrimidine alone could neither be demonstrated nor refuted (very low level of evidence). In patients with LAPC or MPC a difference in QoL between fluoropyrimidine combinations versus fluoropyrimidine alone could neither be demonstrated nor refuted (very low level of evidence).
- No RCT or comparative observational study could be identified that addressed the effect CRT in patients with recurrent or MPC.
- No RCT or comparative observational study could be identified that addressed the effect of re-resection in patients with recurrent or MPC.

NCCN, 2018 [10].

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Pancreatic adenocarcinoma: Version 2.2018

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Recommendations for the treatment of Pancreatic adenocarcinoma

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Literature Search Criteria and Guidelines Update Methodology

Prior to the update of this version of the NCCN Guidelines for Pancreatic Adenocarcinoma, an electronic search of the PubMed database was performed to obtain key literature in the field of pancreatic cancer using the following search terms: (pancreatic cancer) OR (pancreatic adenocarcinoma) OR (pancreas adenocarcinoma) OR (pancreas cancer). The PubMed database was chosen because it remains the most widely used resource for medical literature and indexes only peer-reviewed biomedical literature.¹⁰

The search results were narrowed by selecting studies in humans published in English. Results were confined to the following article types: Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Practice Guideline; Guidelines; Randomized Controlled Trial; Meta-Analysis; Systematic Reviews; and Validation Studies.

The potential relevance of the PubMed search citations over the past year was examined. The data from key PubMed articles and articles from additional sources deemed as relevant to these Guidelines and discussed by the panel have been included in this version of the Discussion section (eg, e-publications ahead of print, meeting abstracts). Recommendations for which high-level evidence is lacking are based on the panel's review of lower-level evidence and expert opinion.

The complete details of the Development and Update of the NCCN Guidelines are available on the NCCN website (www.NCCN.org).

LoE/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.

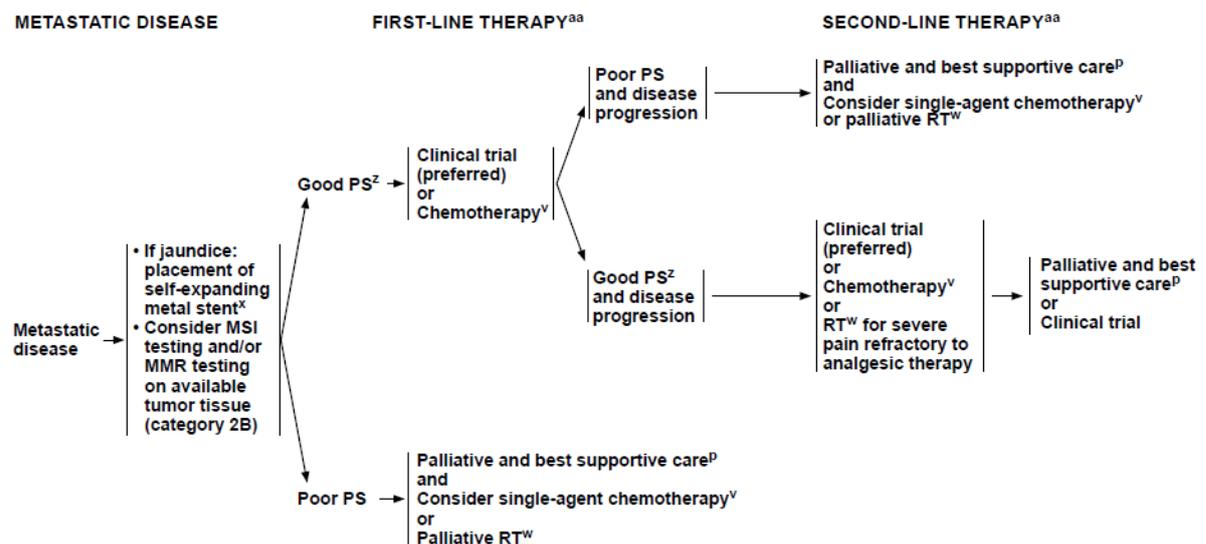
Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Sonstige methodische Hinweise

- Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz zur Fragestellung der Erhaltungstherapie, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Recommendations



^ᵖSee Principles of Palliation and Supportive Care (PANC-E).

^ᵛSee Principles of Chemotherapy (PANC-G).

^ʷSee Principles of Radiation Therapy (PANC-F).

^ˣUnless biliary bypass performed at time of laparoscopy or laparotomy.

^²Defined as ECOG 0-1, with good biliary drainage and adequate nutritional intake, and ECOG 0-2 if considering gemcitabine + albumin-bound paclitaxel.

^{ᵃᵃ}Serial imaging as indicated to assess disease response. See Principles of Diagnosis, Imaging, and Staging #10 (PANC-A).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 2.2016, 07/10/16 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2016. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.

PRINCIPLES OF CHEMOTHERAPY

Metastatic Disease (First-Line Therapy)

- Patients who progress with metastatic disease are not candidates for radiation unless required for palliative purposes.
- Good performance status:
 - ▶ Preferred Options
 - ◊ FOLFIRINOX^{b,f,6} (category 1)
 - ◊ Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel^{f,7} (category 1)
 - ▶ Other Options
 - ◊ Gemcitabine + erlotinib^{c,8} (category 1)
 - ◊ Gemcitabine (category 1)
 - ◊ Gemcitabine + capecitabine⁹
 - ◊ Gemcitabine + cisplatin¹⁰ (only for known *BRCA1/2* mutations)
 - ◊ Fixed-dose-rate gemcitabine, docetaxel, capecitabine (GTX regimen)¹¹ (category 2B)
 - ◊ Fluoropyrimidine + oxaliplatin (category 2B) (eg, 5-FU/leucovorin/oxaliplatin [OFF]¹² or CapeOx¹³)
- Poor performance status:
 - ▶ Gemcitabine
 - ◊ 1000 mg/m² over 30 minutes, weekly for 3 weeks every 28 days (category 1)
 - ◊ Fixed-dose-rate gemcitabine (10 mg/m²/min) may substitute for standard infusion of gemcitabine over 30 minutes (category 2B)
 - ▶ Capecitabine (category 2B)
 - ▶ CI 5-FU (category 2B)

[See Second-Line Therapy on PANC-G \(5 of 6\)](#)

^bDue to the high toxicity of this regimen, bolus 5-FU is often omitted.

^cAlthough this combination significantly improved survival, the actual benefit was small, suggesting that only a small subset of patients benefit.

^fFOLFIRINOX should be limited to those with ECOG 0-1. Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel is reasonable for patients with ECOG 0-2. 5-FU + leucovorin + liposomal irinotecan is a reasonable second-line option for patients with ECOG 0-2.

References

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

PANC-G
4 OF 6

Version 2.2018, 07/10/18 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2018. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.

PRINCIPLES OF CHEMOTHERAPY

Second-line Therapy for Locally Advanced/Metastatic Disease

Good Performance Status

- If previously treated with gemcitabine-based therapy:
 - ▶ 5-FU + leucovorin + liposomal irinotecan^{f,17} (category 1 for metastatic disease)
 - ▶ 5-FU + leucovorin + irinotecan (FOLFIRI)¹⁸⁻²⁰
 - ▶ FOLFIRINOX^f
 - ▶ Oxaliplatin/5-FU/leucovorin (OFF)
 - ▶ FOLFOX
 - ▶ Capecitabine/oxaliplatin
 - ▶ Capecitabine
 - ▶ CI 5-FU
 - ▶ Pembrolizumab (only for MSI-H or dMMR tumors)
 - ▶ Chemoradiation* (only for locally advanced disease; if not previously given, and if primary site is the sole site of progression)
- If previously treated with fluoropyrimidine-based therapy:
 - ▶ Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel^f
 - ▶ Gemcitabine
 - ▶ Gemcitabine + cisplatin (only for known *BRCA1/2* mutations)
 - ▶ Gemcitabine + erlotinib
 - ▶ 5-FU + leucovorin + liposomal irinotecan^f (if no prior irinotecan)
 - ▶ Pembrolizumab (only for MSI-H or dMMR tumors)
 - ▶ Chemoradiation* (only for locally advanced disease; if not previously given, and if primary site is the sole site of progression)

Poor performance status

- Gemcitabine
 - ▶ 1000 mg/m² over 30 minutes, weekly for 3 weeks every 28 days (category 1)
 - ▶ Fixed-dose-rate gemcitabine (10 mg/m²/min) may substitute for standard infusion of gemcitabine over 30 minutes (category 2B)
- Capecitabine (category 2B)
- CI 5-FU (category 2B)

Recurrent Disease

- Following resection, if a patient with good performance status relapses after receiving adjuvant therapy, fluoropyrimidine-based regimens and gemcitabine-based regimens are options depending on the length of time since completion of adjuvant therapy.
 - ▶ If recurrence occurs ≥ 6 months following primary therapy, options include repeating the systemic therapy previously used, or switching to any other regimen.
 - ▶ If recurrence occurs < 6 months from completion of primary therapy, options include:
 - ◊ Switching to a gemcitabine-based regimen if a fluoropyrimidine-based regimen was previously used; or
 - ◊ Switching to a fluoropyrimidine-based regimen if a gemcitabine-based regimen was previously used.

*Chemoradiation:

- Fluoropyrimidine (capecitabine, CI 5-FU) + concurrent RT (preferred)
- Gemcitabine + concurrent RT⁵

^fFOLFIRINOX should be limited to those with ECOG 0-1. Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel is reasonable for patients with ECOG 0-2. 5-FU + leucovorin + liposomal irinotecan is a reasonable second-line option for patients with ECOG 0-2.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

References

PANC-G
5 OF 6

Version 2.2018, 07/10/18 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2018. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.

Possible Role of Maintenance Therapy in Advanced Disease

With the success of more effective regimens in patients with advanced disease, questions have been raised about how best to manage the treatment-free interval prior to disease progression. Options include stopping treatment, dropping the most toxic agents, and using different agents for maintenance therapy.

A randomized phase II trial (PACT-12) had intriguing results that suggest maintenance therapy with sunitinib after a full course of first-line treatment may have a benefit in some patients with metastatic disease.²⁸³ Patients without evidence of progression after 6 months of initial therapy (n = 55; mostly gemcitabine combinations) were randomized to sunitinib or observation. Median OS was 9.2 months in the observation group versus 10.6 months in the sunitinib group (HR, 0.71; 95% CI, 0.40–1.26; *P* = .11). The small sample size precludes strong conclusions; however, the 1- and 2-year survival rates were 36% and 7% in the observation arm compared with 41% and 23% in the sunitinib arm, suggesting that a subset of patients derive significant benefit. Anti-angiogenic agents have not been successful in the treatment of pancreatic cancer to date. However, results of the PACT-12 trial suggest that there may in fact be a role for these compounds in this disease. Angiogenesis inhibitors may be more useful after more effective first-line treatments. Clearly, additional trials are needed in this important area.

3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

Citterio C et al., 2018 [3].

Second-line chemotherapy for the treatment of metastatic pancreatic cancer after first-line gemcitabine-based chemotherapy: a network meta-analysis

Fragestellung

to compare, through a Bayesian network meta-analysis of published randomized clinical trials, the currently available therapies to treat metastatic pancreatic cancer in the second line, after a first line treatment based on GEM/GEM combination.

Methodik

Population:

- Patients with metastatic pancreatic cancer

Intervention/Komparator:

- currently available therapies to treat metastatic pancreatic cancer in the second line, after a first line treatment based on GEM/GEM combination (siehe Ergebnisteil)

Endpunkte:

- OS, PFS

Recherche/Suchzeitraum:

- between 2009 and 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- keine Angaben

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 studies (1,587 patients), phase 2-3 studies. Four studies were conducted in Japan, 1 in China, 1 in Canada, 1 in Germany and 1 involved multiple countries.

Charakteristika der Population:

- Only for 3 studies (52.74% of the 1,587 patients) information was available about the exact first line therapy used: 498 patients were treated with gemcitabine monotherapy and 339 with gemcitabine combinations. The patients performance status was reported in 6 studies (84% of the 1,587 patients): patients have a performance status between 0 (502 patients), 1 (741 patients) and 2 (55 patients). The second line chemotherapy drugs studied in various combinations were IRI, FP, folinic acid (FA) and OXA. A total of 7 treatments were compared: IRI + FP + FA (1), FP + FA (2), IRI (3), OXA + FP + FA (4), FP (5), IRI + FP (6), FP + OXA (7).

Qualität der Studien:

- Keine Angaben

Studienergebnisse:

- Network meta-analysis:
 - The combination IRI-FP-FA had better performance than all the other treatments, especially in respect of FP and OXA-FP, both in terms of OS and PFS.
 - Differences among treatments were more evident when focusing on PFS. Results for IRI-FP changed according to the outcome: when comparing IRI-FP with OXA-FP-FA, IRI-FP was better in terms of OS while OXA-FP-FA was better in terms of PFS; when comparing IRI-FP with IRI, IRI-FP was better in terms of OS while IRI was better in terms of PFS. The median of the I_2 distribution was around 85% for OS (90% CrI: 34,2%–97,9%) and close to 55% for PFS (90% CrI: 0.99%–97.7%).
 - The combination IRI-FP-FA resulted as having the largest probability of being the best and the lower posterior average rank, in particular when the focus was on PFS.
 - FP was the worst treatment in terms of best and average rank in both analyses. These results are confirmed by the analysis of the cumulative probabilities of the treatment rank.
 - When considering OS the most effective therapeutic combinations (SUCRA = 75%) were treatment schemes containing Irinotecan: IRI-FP-FA, followed by IRI-FP (58%), and IRI
 - The SUCRA for the remaining treatments was similar, with values varying between 47% and 50%. As far as PFS is concerned, the best treatment was IRI-FP-FA (90%), followed by OXA-FP-FA plus IRI, both having similar performance in terms of SUCRA (70% and, 69%, respectively). Also in this setting, the worst results were observed for the combinations OXA-FP and FP (11% and 20% respectively).

Anmerkung/Fazit der Autoren

The results suggested that the use of IRI-FP-Folinic Acid scheme in the second-line treatment of metastatic pancreatic cancer may offer a benefit in terms of OS and PFS for patients not previously treated with these drugs.

Kommentare zum Review

- Dieser Review erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen (z.B. keine Angabe zu Qualitätsbewertung der Studien). Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz zur relevanten Fragestellung, wird die Quelle jedoch ergänzend dargestellt.
- Status Patienten (stable disease vs. progredient) unklar

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 10 of 12, Oktober 2018) am 04.10.2018

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Pancreatic Neoplasms] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Pancreas] explode all trees
#3	(pancreas or pancreatic or islet* or nesidioblas* or "islands of langerhans" or (island next cell*) or (duodenal next papilla*) or gastroenteropancrea*):ti,ab,kw
#4	duct*:ti,ab,kw and (santorini* or wirsung*):ti,ab,kw
#5	#2 or #3 or #4
#6	(tumor or tumors or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplasm* or sarcoma* or cancer*):ti,ab,kw
#7	MeSH descriptor: [Carcinoma] explode all trees
#8	#6 or #7
#9	#5 and #8
#10	#1 or #9
#11	#10 with Cochrane Library publication date from Sep 2013 to Sep 2018

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 04.10.2018

#	Suchfrage
1	Pancreatic Neoplasms[MeSH Terms]
2	pancreas[MeSH Terms] OR (Pancreas[Title/Abstract] OR pancreatic[Title/Abstract] OR islet*[Title/Abstract] OR Nesidioblast*[Title/Abstract] OR "islands of Langerhans"[Title/Abstract] OR island cell*[Title/Abstract] OR duodenal papilla*[Title/Abstract] OR gastroenteropancrea*[Title/Abstract])
3	(duct*[Title/Abstract]) AND (Santorini*[Title/Abstract] OR wirsung*[Title/Abstract])
4	(#2 OR #3)
5	(((((tumor[Title/Abstract] OR tumors[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR adenocarcinoma*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract] OR sarcoma*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR carcinoma[MeSH Terms]
6	(#4 AND #5)
7	(#1 OR #6)
8	(#7) AND (((advanced[Title/Abstract] OR metastat*[Title/Abstract] OR metastas*[Title/Abstract] OR recurren*[Title/Abstract] OR "neoplasm metastasis"[MeSH Terms])
9	(#8) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
10	(#8) AND (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR

	(systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract]) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND (evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract])))
11	(#9 OR #10)
12	(#11) AND ("2013/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
13	(#12) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
14	(#13) NOT retracted publication[ptyp]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 04.10.2018

#	Suchfrage
1	Pancreatic Neoplasms[MeSH Major Topic]
2	pancreas[MeSH Major Topic] OR (Pancreas[Title] OR pancreatic[Title] OR islet*[Title] OR Nesidioblast*[Title] OR "islands of Langerhans"[Title] OR island cell*[Title] OR duodenal papilla*[Title] OR gastroenteropancrea*[Title])
3	(duct*[Title] AND (Santorini*[Title] OR wirsung*[Title]))
4	(#2 OR #3)
5	(((((tumor[Title/Abstract] OR tumors[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR adenocarcinoma*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract] OR sarcoma*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR carcinoma[MeSH Terms]
6	(#4 AND #5)
7	(#1 OR #6)
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title])
9	(#8) AND ("2013/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Referenzen

1. **Alberta Provincial Gastrointestinal Tumour Team.** Adenocarcinoma of the pancreas [online]. Edmonton (CAN): Alberta Health Services; 2017. [Zugriff: 08.10.2018]. (Clinical Practice Guideline; Band GI-006 Version 9). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi006-pancreas.pdf>.
2. **Chen L, Zhang M, Luo S.** Outcome of gemcitabine plus molecular targeted agent for treatment of pancreatic cancer: a meta-analysis of prospective phase III studies. *Tumour Biol* 2014;35(11):11551-11558.
3. **Citterio C, Baccini M, Orlandi E, Di Nunzio C, Cavanna L.** Second-line chemotherapy for the treatment of metastatic pancreatic cancer after first-line gemcitabine-based chemotherapy: a network meta-analysis. *Oncotarget* 2018;9(51):29801-29809.
4. **Dorjee P, Long ZW.** A mixed treatment comparison of toxicity of gemcitabine combined with different targeted drugs in the treatment of advanced or metastatic pancreatic cancer. *Cancer Biol Ther* 2018;19(6):497-506.
5. **Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goere D, et al.** Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26 Suppl 5:v56-68.
6. **Jin SF, Fan ZK, Pan L, Jin LM.** Gemcitabine-based combination therapy compared with gemcitabine alone for advanced pancreatic cancer: a meta-analysis of nine randomized controlled trials. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2017;16(3):236-244.
7. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom; Langfassung, Version 1.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-010OL. 31.10.2013. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2013. [Zugriff: 08.10.2018]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-010OLI_S3_Exokrines_Pankreaskarzinom_21112013-verlaengert.pdf.
8. **Li Q, Yan H, Liu W, Zhen H, Yang Y, Cao B.** Efficacy and safety of gemcitabine-fluorouracil combination therapy in the management of advanced pancreatic cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2014;9(8):e104346.
9. **Liu GF, Li GJ, Zhao H.** Efficacy and Toxicity of Different Chemotherapy Regimens in the Treatment of Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer: A Network Meta-Analysis. *J Cell Biochem* 2018;119(1):511-523.
10. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Pancreatic adenocarcinoma: Version 2.2018 [online]. 10.07.2018. Fort Washington (USA): NCCN; 2018. [Zugriff: 08.10.2018]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf.
11. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Pancreatic cancer in adults: diagnosis and management [online]. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 08.10.2018]. (NICE Guideline; Band 85). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng85/evidence/full-guideline-pdf-170091398525>.
12. **Neuzillet C, Gajoux S, Williet N, Bachet JB, Baugeon L, Colson Durand L, et al.** Pancreatic cancer: French clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

- (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, AFC). Dig Liver Dis 2018 [Epub ahead of print].
13. **Ottaiano A, Capozzi M, De Divitiis C, De Stefano A, Botti G, Avallone A, et al.** Gemcitabine mono-therapy versus gemcitabine plus targeted therapy in advanced pancreatic cancer: a meta-analysis of randomized phase III trials. *Acta Oncol* 2017;56(3):377-383.
 14. **Ouyang G, Liu Z, Huang S, Li Q, Xiong L, Miao X, et al.** Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine alone in the treatment of pancreatic cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2016;14:59.
 15. **Sohal DP, Mangu PB, Khorana AA, Shah MA, Philip PA, O'Reilly EM, et al.** Metastatic Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34(23):2784-2796.
 16. **Sohal DPS, Kennedy EB, Khorana A, Copur MS, Crane CH, Garrido-Laguna I, et al.** Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018;36(24):2545-2556.
 17. **Veereman G, Haj Mohammad N, Van Leeuwen MS, Scholten R, Van Brabandt H.** Management of pancreatic cancer – Part 4: Recurrent and metastatic cancer [online]. Brüssel (BEL): Belgian Health Care Knowledge Centre; 2017. [Zugriff: 08.10.2018]. (KCE Reports; Band 286). URL: https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE286_Pancreas_cancer_Part_4_RECURRENCE.pdf.
 18. **Veereman G, Peeters M, Haj Mohammad N, Van Leeuwen MS, Scholten R, Van Brabandt H.** Management of pancreatic cancer – Part 1: Introduction and methodology [online]. 02.02.2018. Brüssel (BEL): Belgian Health Care Knowledge Centre; 2017. [Zugriff: 08.10.2018]. (KCE Reports; Band 286). URL: https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_286_Pancreatic_cancer_Part%201_Introduction_and_methodology_Report.pdf.
 19. **Zhang SH, Liu GF, Li XF, Liu L, Yu SN.** Efficacy of different chemotherapy regimens in treatment of advanced or metastatic pancreatic cancer: A network meta-analysis. *J Cell Physiol* 2018;233(4):3352-3374.

Anhang

Tabelle 1: Liu et al. 2018

TABLE III. Odds Ratios/Weighted Mean Difference and 95% Confidence Intervals of Eleven Treatment Modalities of Efficacy Outcomes

OR/WMD (95% CI)										
ORR & DCR										
Gem	1.84 (1.17,2.89)	1.80 (1.29,2.50)	1.52 (1.04,2.24)	2.97 (2.02,4.37)	1.45 (0.36,5.78)	1.35 (0.55,3.29)	2.89 (1.52,5.51)	4.47 (2.44,8.21)	1.74 (1.01,3.01)	
0.90 (0.63,1.27)	S-1	0.98 (0.56,1.71)	0.83 (0.46,1.50)	1.62 (1.08,2.42)	0.79 (0.18,3.38)	0.73 (0.27,2.00)	1.57 (0.72,3.46)	2.43 (1.14,5.19)	0.95 (0.47,1.93)	
0.46 (0.34,0.63)	0.52 (0.32,0.82)	Gem + Cisplatin	0.85 (0.51,1.41)	1.65 (0.99,2.75)	0.80 (0.19,3.34)	0.75 (0.29,1.94)	1.61 (0.78,3.32)	2.49 (1.25,4.96)	0.97 (0.51,1.84)	
0.71 (0.52,0.99)	0.80 (0.50,1.28)	1.54 (0.99,2.44)	Gem + Capecitabine	1.95 (1.13,3.36)	0.95 (0.23,4.00)	0.89 (0.34,2.34)	1.90 (0.90,4.02)	2.93 (1.43,6.02)	1.14 (0.59,2.23)	
0.56 (0.42,0.76)	0.63 (0.44,0.90)	1.22 (0.79,1.85)	0.79 (0.51,1.22)	Gem + S-1	0.49 (0.12,2.05)	0.45 (0.17,1.20)	0.97 (0.46,2.06)	1.51 (0.73,3.09)	0.59 (0.30,1.15)	
0.92 (0.39,2.13)	1.02 (0.41,2.56)	2.00 (0.81,5.00)	1.28 (0.52,3.13)	1.64 (0.67,4.00)	Gem + 5-FU	0.93 (0.18,4.84)	2.00 (0.43,9.20)	3.09 (0.68,14.01)	1.21 (0.27,5.34)	
NR	NR	NR	NR	NR	NR	Gem + Exatecan	2.14 (0.71,6.43)	3.31 (1.13,9.74)	1.29 (0.45,3.67)	
0.56 (0.27,1.16)	0.63 (0.28,1.41)	1.20 (0.55,2.70)	0.78 (0.35,1.72)	0.99 (0.45,2.17)	0.61 (0.20,1.85)	NR	Gem + Irinotecan	1.55 (0.64,3.75)	0.60 (0.26,1.40)	
0.44 (0.28,0.68)	0.49 (0.28,0.86)	0.95 (0.55,1.64)	0.61 (0.36,1.06)	0.78 (0.46,1.33)	0.48 (0.18,1.25)	NR	NR	0.79 (0.33,1.85)	0.39 (0.17,0.88)	
NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Gem + Oxaliplatin	
PFS (month) & OS (month)										
Gem	-0.29 (-0.62,0.04)	-1.00 (-2.12,0.12)	1.47 (1.12,1.81)	1.62 (1.30,1.94)	1.00 (-0.22,2.22)	-0.10 (-0.51,0.31)	-0.10 (-1.21,1.01)	3.10 (2.74,3.46)	0.60 (0.28,0.92)	
-1.71 (-3.92,0.50)	S-1	-0.71 (-1.88,0.45)	1.76 (1.28,2.23)	1.91 (1.65,2.16)	1.29 (0.02,2.55)	0.19 (-0.34,0.71)	0.19 (-0.97,1.34)	3.39 (2.90,3.87)	0.89 (0.43,1.34)	
-0.20 (-3.01,2.61)	1.51 (-2.06,5.08)	Gem + Cisplatin	2.47 (1.30,3.64)	2.62 (1.45,3.78)	2.00 (0.34,3.66)	0.90 (-0.29,2.09)	0.90 (-0.67,2.47)	4.10 (2.93,5.27)	1.60 (0.44,2.76)	
-1.11 (-2.55,0.32)	0.60 (-2.03,3.23)	-0.91 (-4.07,2.24)	Gem + Capecitabine	0.15 (-0.32,0.62)	-0.47 (-1.74,0.80)	-1.57 (-2.10,-1.03)	-1.57 (-2.73,-0.41)	1.63 (1.13,2.13)	-0.87 (-1.34,-0.40)	
-2.90 (-4.62,-1.18)	-1.19 (-3.39,1.01)	-2.70 (-5.99,0.59)	-1.78 (-4.02,0.45)	Gem + S-1	-0.62 (-1.88,0.65)	-1.72 (-2.24,-1.20)	-1.72 (-2.87,-0.56)	1.48 (1.00,1.96)	-1.02 (-1.47,-0.57)	
0.30 (-2.46,3.06)	2.01 (-1.53,5.55)	0.50 (-3.44,4.44)	1.41 (-1.70,4.53)	3.20 (-0.06,6.45)	Gem + 5-FU	-1.10 (-2.39,0.19)	-1.10 (-2.75,0.55)	2.10 (0.83,3.37)	-0.40 (-1.66,0.86)	
-0.50 (-2.87,1.87)	1.21 (-2.03,3.23)	-0.30 (-3.97,3.37)	0.61 (-2.15,3.38)	2.40 (-0.53,5.32)	-0.80 (-4.44,2.84)	Gem + Exatecan	0.00 (-1.18,1.18)	3.20 (2.66,3.74)	0.70 (0.18,1.22)	
0.21 (-1.55,1.97)	-1.92 (-0.90,4.74)	0.41 (-2.90,3.72)	1.33 (-0.94,3.59)	3.11 (0.65,5.57)	-0.09 (-3.37,3.19)	0.71 (-2.24,3.66)	Gem + Irinotecan	3.20 (2.04,4.36)	0.70 (-0.45,1.85)	
-4.30 (-6.68,-1.92)	-2.59 (-5.84,0.66)	-4.10 (-7.78,-0.42)	-3.19 (-5.96,-0.41)	-1.40 (-4.34,1.53)	-4.60 (-8.25,-0.95)	-3.80 (-7.16,-0.44)	-4.51 (-7.47,-1.55)	FOLFIRINOX	-2.50 (-2.98,-2.02)	
0.10 (-2.24,2.44)	1.81 (-1.40,5.02)	0.30 (-3.35,3.95)	1.21 (-1.53,3.95)	3.00 (0.10,5.90)	-0.20 (-3.82,3.42)	0.60 (-2.73,3.93)	-0.11 (-3.04,2.81)	4.40 (1.06,7.74)	Gem + Pemetrexed	

ORs and 95% CI of ORR is above the treatments while DCR's is below the treatments, WMDs and 95% CI of PFS is above the treatments while OS's is below the treatments. Comparisons between treatments of ORR, DCR, PFS and OS should be read from column to row.

Bolded numbers represent the differences are of significance.

OR, odds ratio; WMD, weighted mean difference; 95%CI, 95% confidence intervals; ORR, overall response rate; DCR, disease control rate; PFS, progression-free survival; OS, overall survival; Gem, Gemcitabine; S-1, Tegafur; 5-FU, 5-Fluorouracil; FOLFIRINOX, Oxaliplatin + Irinotecan + Fluorouracil + Leucovorin.

Tabelle 2: Liu et al. 2018

TABLE IV. Odds Ratios and 95% Confidence Intervals of Twelve Treatment Modalities of Toxicity Outcomes

OR (95% confidence intervals)											
Anemia											
Neutropenia	NR	1.93	0.91	1.24	0.76	1.18	1.11	1.34	0.60	5.36	
Gem		(1.19,3.14)	(0.50,1.66)	(0.55,2.81)	(0.32,1.82)	(0.23,6.05)	(0.74,1.68)	(0.57,3.15)	(0.26,1.36)	(2.45,11.71)	
8.33	S-1	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
(4.35,14.29)											
0.41	0.05	Gem + Cisplatin	0.47	0.64	0.40	0.61	0.57	0.70	0.31	2.77	
(0.26,0.65)			(0.22,1.02)	(0.25,1.66)	(0.15,1.07)	(0.11,3.36)	(0.30,1.09)	(0.26,1.86)	(0.12,0.80)	(1.10,6.96)	
0.64	0.08	1.54	Gem + Capecitabine	1.35	0.84	1.28	1.21	1.47	0.65	5.85	
(0.42,0.98)		(0.83,2.86)		(0.49,3.74)	(0.29,2.40)	(0.22,7.35)	(0.59,2.51)	(0.52,4.16)	(0.24,1.80)	(2.19,15.68)	
0.46	0.06	1.12	0.72	Gem + S-1	0.62	0.95	0.90	1.08	0.48	4.32	
(0.32,0.68)		(0.62,2.00)	(0.40,1.30)		(0.19,2.04)	(0.15,5.93)	(0.36,2.24)	(0.33,3.54)	(0.18,1.54)	(1.39,13.43)	
0.39	0.05	0.95	0.62	0.85	Gem + Exatecan	1.54	1.45	1.76	0.78	7.00	
(0.20,0.78)		(0.42,2.13)	(0.28,1.39)	(0.39,1.85)		(0.24,9.82)	(0.55,3.80)	(0.52,5.94)	(0.24,2.58)	(2.18,22.55)	
0.51	0.06	1.23	0.81	1.11	1.30	Gem + Irinotecan	0.94	1.14	0.51	4.56	
(0.20,1.33)		(0.43,3.57)	(0.28,2.27)	(0.40,3.13)	(0.40,4.17)		(0.17,5.12)	(0.18,7.25)	(0.08,3.17)	(0.74,28.01)	
0.60	0.07	1.45	0.94	1.30	1.54	1.18	Gem + Nab-paclitaxel	2.1	0.54	4.83	
(0.36,1.00)		(0.75,2.86)	(0.49,2.27)	(0.69,2.44)	(0.66,3.57)	(0.40,3.45)		(0.47,3.12)	(0.21,1.35)	(1.99,11.68)	
0.31	0.04	0.76	0.49	0.68	0.80	0.61	0.52	FOLFIRINOX	0.44	3.99	
(0.17,0.59)		(0.35,1.64)	(0.23,1.05)	(0.33,1.43)	(0.32,2.00)	(0.20,1.92)	(0.23,1.16)		(0.14,1.45)	(1.25,12.70)	
1.49	0.18	3.57	2.23	3.23	3.85	2.94	2.44	4.76	Gem + Oxaliplatin	9.00	
(0.77,2.86)		(1.61,7.69)	(1.06,5.00)	(1.49,6.67)	(1.47,10.00)	(0.91,9.09)	(1.08,5.56)	(1.89,11.11)		(2.89,28.02)	
0.18	0.02	0.43	0.28	0.39	0.45	0.35	0.30	0.57	0.12	Gem + Pemetrexed	
(0.10,0.32)		(0.21,0.91)	(0.14,0.58)	(0.19,0.78)	(0.19,1.12)	(0.11,1.06)	(0.14,0.65)	(0.24,1.35)	(0.05,0.29)		
Thrombocytopenia											
Gem	NR	1.99	1.02	2.45	3.67	3.92	8.58	1.40	2.70	4.92	3.29 (0.78,13.90)
		(0.86,4.63)	(0.35,2.95)	(0.99,6.08)	(0.11,119.74)	(0.81,18.98)	(0.33,223.92)	(0.35,5.62)	(0.53,13.89)	(0.94,25.71)	
0.26	S-1	13.62	6.98	16.75	25.04	26.80	58.61	9.54	18.44	33.61	22.50 (2.62,193.24)
(0.06,1.06)		(2.23,83.00)	(1.02,47.64)	(3.41,82.35)				(1.15,79.39)			
0.75	2.86	Gem + Cisplatin	0.51	1.23	1.84	1.97	4.30	0.70	1.35	2.47	1.65 (0.31,8.76)
(0.29,1.89)			(0.13,1.97)	(0.36,4.26)	(0.05,66.40)	(0.33,11.76)	(0.15,125.01)	(0.14,3.57)	(0.21,8.54)	(0.39,15.79)	
0.59	2.27	0.79	Gem + Capecitabine	2.40	3.59	3.84	8.40	1.37	2.64	4.81	3.22 (0.54,19.25)
(0.21,1.61)		(0.19,3.33)		(0.59,9.79)	(0.09,137.08)	(0.57,25.64)	(0.27,259.01)	(0.24,7.85)	(0.38,18.57)	(0.68,34.29)	
0.37	1.43	0.50	0.63	Gem + S-1	1.49	1.60	3.50	0.57	1.10	2.01	1.34 (0.24,7.37)
(0.11,1.22)		(0.11,2.22)	(0.13,3.13)		(0.04,54.83)	(0.26,9.86)	(0.12,103.34)	(0.11,3.00)	(0.17,7.16)	(0.30,13.23)	
0.83	3.23	1.12	2.22	Gem + 5-FU	1.07	1.07	2.34	0.38	0.74	1.34	0.90 (0.02,39.03)
(0.04,16.67)		(0.05,25.00)	(0.06,33.33)	(0.09,50.00)			(0.02,49.09)	(0.02,277.09)	(0.01,16.26)	(0.02,34.66)	
0.53	2.04	0.71	1.43	0.64	0.64	Gem + Exatecan	2.19	0.36	0.69	1.72	0.84 (0.10,7.10)
(0.04,7.14)		(0.04,11.11)	(0.06,14.29)	(0.08,25.00)	(0.01,33.33)		(0.06,81.88)	(0.04,2.92)	(0.07,6.68)	(0.13,12.32)	
0.85	3.33	1.15	1.45	2.33	1.02	1.61	Gem + Irinotecan	0.16	0.31	0.57	0.38 (0.01,13.57)
(0.09,7.69)		(0.10,12.50)	(0.13,16.67)	(0.18,33.33)	(0.02,50.00)	(0.05,50.00)		(0.00,5.65)	(0.01,12.10)	(0.01,22.21)	
0.12	0.46	0.16	0.20	0.32	0.14	0.22	0.14	Gem + Nab-paclitaxel	0.93	3.52	2.36 (0.32,17.45)
(0.03,0.57)		(0.03,0.98)	(0.03,1.30)	(0.04,2.27)	(0.00,4.17)	(0.11,4.76)	(0.01,2.13)		(0.23,16.57)	(0.41,30.56)	
0.12	0.48	0.17	0.21	0.33	0.15	0.23	0.15	1.04	FOLFIRINOX	1.82	1.22 (0.14,10.80)
(0.03,0.60)		(0.03,0.60)	(0.03,1.37)	(0.05,2.44)	(0.01,4.35)	(0.01,5.00)	(0.01,2.22)	(0.11,10.00)		(0.18,18.68)	
0.21	0.83	0.29	0.36	0.57	0.26	0.40	0.25	1.79	1.72	Gem + Oxaliplatin	0.67 (0.07,5.99)
(0.03,1.33)		(0.04,2.37)	(0.04,2.94)	(0.06,5.26)	(0.01,8.33)	(0.02,10.00)	(0.01,4.55)	(0.16,20.00)	(0.15,20.00)		
0.24	0.94	0.33	0.42	0.66	0.29	0.46	0.29	2.04	1.96	1.15	Gemcitabine + Pemetrexed
(0.04,1.54)		(0.04,2.56)	(0.05,3.45)	(0.07,5.88)	(0.01,10.00)	(0.02,11.11)	(0.02,5.26)	(0.18,25.00)	(0.17,25.00)	(0.08,16.67)	
Fatigue & Nausea											
Gem	1.56	1.73	0.97	0.98	1.95	NR	2.91	1.43	NR	2.50	
		(0.60,4.98)	(0.06,16.28)	(0.32,2.96)	(0.75,5.09)		(1.74,4.87)	(0.81,2.55)		(1.35,4.66)	
0.99	S-1	1.11	0.62	0.63	1.25	NR	1.87	0.92	NR	1.60	
(0.30,3.33)		(0.28,4.35)	(0.03,11.88)	(0.26,1.49)	(0.34,4.54)		(0.68,5.10)	(0.33,2.60)		(0.55,4.65)	
0.44	(0.24,0.81)	0.45	Gem + Cisplatin	0.56	0.57	1.12	NR	1.68	0.83	NR	1.44 (0.42,4.92)

TABLE IV. (Continued)

OR (95% confidence intervals)											
(0.24,0.81)		(0.12,1.69)	(0.03,11.38)	(0.12,2.61)	(0.27,4.68)		(0.52,5.44)	(0.25,2.75)			
0.79	0.79	1.79	Gem + Capecitabine	1.01	2.00	NR	2.99	1.47	NR	2.57	
(0.44,1.41)		(0.78,4.17)		(0.05,20.71)	(0.10,39.16)		(0.17,52.33)	(0.08,26.07)		(0.14,45.94)	
0.40	0.40	0.89	0.50	Gem + S-1	1.99	NR	2.97	1.46	NR	2.56	
(0.16,1.00)		(0.30,2.70)	(0.17,1.49)		(0.46,8.60)		(0.88,10.06)	(0.42,5.09)		(0.72,9.09)	
0.70	0.71	1.59	0.89	1.79	Gem + Exatecan	NR	1.50	0.74	NR	1.29	
(0.20,2.56)		(0.39,6.67)	(0.22,3.70)	(0.37,9.09)			(0.50,4.44)	(0.24,2.25)		(0.41,4.03)	
1.72	1.75	3.85	2.22	4.35	2.44	Gem + Irinotecan	NR	NR	NR	NR	
(0.15,20.00)		(0.32,50.00)	(0.18,25.00)	(0.33,50.00)	(0.16,33.33)						
NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Gem + Nab-paclitaxel	0.49	NR	0.86	
								(0.23,1.06)		(0.38,1.92)	
NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	FOLFIRINOX	NR	NR	1.75	
										(0.75,4.07)	
0.54	0.54	1.22	0.68	1.37	0.76	0.31	NR	NR	Gem + Oxaliplatin	NR	
(0.23,1.27)		(0.43,3.45)	(0.25,1.92)	(0.39,4.76)	(0.16,3.57)	(0.02,4.00)					
0.88	0.89	2.00	1.12	2.22	1.25	0.51	NR	NR	1.64	Gem + Pemetrexed	
(0.34,2.33)		(0.64,6.25)	(0.36,3.45)	(0.58,8.33)	(0.25,6.25)	(0.04,7.14)			(0.45,5.88)		

ORs and 95% CI of Anemia, Thrombocytopenia and Fatigue are above the treatments while Neutropenia's, Diarrhea's and Nausea's are below the treatments. Comparisons between treatments of all the outcomes should be read from column to row.

Bolded numbers represent the differences are of significance.

NR, not report; Gem, Gemcitabine; S-1, Tegafur; 5-FU, 5-Fluorouracil; FOLFIRINOX, Oxaliplatin + Irinotecan + Fluorouracil + Leucovorin.