

DGHO e. V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

22. September 2015

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Olaparib

veröffentlicht am 1. September 2015
Vorgangsnummer 2015-06-01-D-166
G-BA Bericht vom 1. September 2015
IQWiG Bericht Nr. 320

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Olaparib (Lynparza®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Progressionsfreies Überleben
 4. 3. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome (PRO)
 4. 3. 4. Nebenwirkungen
5. Bericht des G-BA
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Das Verfahren zu Olaparib (Lynparza™) bei Patienten mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom ist das erste Verfahren in dieser Entität. Olaparib gehört zur Substanzklasse der Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP) – Inhibitoren. Olaparib ist zugelassen für die Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit rezidiviertem Ovarialkarzinom, Nachweis von BRCA1- oder BRCA2-Mutationen in Tumorgewebe oder Keimbahn und gutem Ansprechen auf eine Platin-haltige Chemotherapie. Olaparib hat einen

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Mathias Freund

Vorsitzende
Prof. Dr. med. Diana Lüftner

Sekretär
Prof. Dr. med. Martin Wilhelm

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/640/53399 • USt-IdNr. DE263662397
Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754
IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF
info@dgho.de • www.dgho.de

Orphan-Drug-Status, eine Vergleichstherapie wurde vom G-BA nicht festgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer beantragt einen beträchtlichen Zusatznutzen. Der G-BA Bericht enthält keinen Vorschlag zur Kategorisierung des Zusatznutzens, listet aber in seiner Zusammenstellung der als bewertungsrelevant angesehen Studienergebnisse keine positiven Effekte auf. Unsere Anmerkungen sind:

- Grundlage der Zulassung und der Nutzenbewertung ist die Auswertung einer Subpopulation von D081C00019 (Studie 19), einer randomisierten Phase-II-Studie zum Vergleich einer Erhaltungstherapie von Olaparib vs Placebo. Diese Subgruppenanalyse umfasst Patientinnen mit Nachweis einer BRCA-1- oder BRCA2-Mutation in der Keimbahn oder im Tumorgewebe.
- Der Vergleich mit Placebo im Kontrollarm ist angemessen. Alternative ist eine Bevacizumab-Erhaltungstherapie nach einer Bevacizumab-haltigen Induktion im Rezidiv.
- Olaparib ist ein wirksames Arzneimittel bei diesen Patientinnen. Es führt zu einer hoch signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zu einer klinisch relevanten Verlängerung der Zeit bis zur Einleitung einer erneuten Chemotherapie.
- Olaparib führt nicht zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit, sie betrug in beiden Studienarmen 2,5 – 3 Jahre. Die Analyse der Überlebenszeit wird jedoch nicht unwesentlich mitbeeinflusst durch Switching vom Placebo- in den PARP-Inhibitor-Arm in einer Teilpopulation sowie durch eine nicht-standardisierte Postprogressionstherapie.
- Schwere Nebenwirkungen treten unter Olaparib selten auf.

Eine abschließende Bewertung des Nutzens von Olaparib ist mit den vorliegenden Daten nicht möglich. Hier sind die Ergebnisse der jetzt laufenden Phase-III-Studie mit geplanten 297 Patientinnen in dieser Indikation abzuwarten.

2. Einleitung

Pro Jahr erkranken in Deutschland etwa 7.500 Frauen an einem Ovarialkarzinom [1]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 70 Jahren. Neben allgemeinen Risiken wie Übergewicht und hormonellen Faktoren ist die genetische Prädisposition relevant. Frauen mit einer hereditären BRCA-Mutation (= Keimbahnmutation) haben – je nachdem, ob eine BRCA1- oder BRCA2-Mutation vorliegt – bis zum 70. Lebensjahr ein Erkrankungsrisiko von 17 - 59% für Eierstockkrebs. Außerdem erkranken sie rund 20 Jahre früher an Krebs als Frauen ohne entsprechende genetische Belastung.

Häufigste histologische Entität sind die serösen Karzinome, sie machen etwa 80% der Fälle aus []. In etwa 15% der epithelialen Ovarialkarzinome werden inaktivierende BRCA1- oder BRCA2-Mutationen nachgewiesen. Diese können sporadisch auftreten oder genetisch veranlagt sein. Dies erfordert besondere Aufmerksamkeit bei der Aufklärung der Patientinnen [2].

Die Erkrankungs- und Sterberaten sind in den letzten 15 Jahren zwar langsam gesunken, die 5-Jahres-Überlebensrate liegt aber nur bei 42%. Nur im Stadium I ist die Therapie überwiegend kurativ, in den Stadien II – IV ist sie überwiegend palliativ.

3. Stand des Wissens

Standard der Therapie in den fortgeschrittenen Stadien nach der initialen Operation ist der Einsatz einer Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel. Carboplatin ist äquieffektiv zu Cisplatin, aber mit geringeren Nebenwirkungen belastet.

Trotz leitliniengerechter Erstlinientherapie mit qualitätsgesicherter Operation und anschließender Chemotherapie entwickeln etwa 70% der Patientinnen ein Rezidiv innerhalb von 3 Jahren. Wegen der

überragenden Bedeutung der Platinhaltigkeit der Chemotherapie wird das Rezidiv nach dem primären Ansprechen auf Platin klassifiziert. Als platin sensitiv sind Ovarialkarzinome definiert, die primär auf eine platinhaltige Chemotherapie ansprechen und frühestens nach 6 Monaten rezidivieren. Als platinresistent sind Rezidive innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der Chemotherapie definiert [AGO, Leitlinienprogramm Onkologie]. Eine weitere Differenzierung dieser Klassifikation beinhaltet Definitionen für das platinrefraktäre und das partiell platin sensitive Ovarialkarzinom [3].

Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt bei platin sensitivem Rezidiv eine der folgenden Therapien

- Carboplatin/Gemcitabin/Bevacizumab
- Carboplatin/pegyliertes liposomales Doxorubicin
- Carboplatin/Paclitaxel
- Carboplatin/Gemcitabin

Bevacizumab ist der einzige, neu zugelassene, monoklonale Antikörper der letzten Jahre für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom. Er führt bei Patientinnen im ersten Rezidiv zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Bei einer Hochrisikogruppe führt er in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zu signifikanter Verlängerung des Gesamtüberlebens [4]. Das einzige, neu zugelassene Zytostatikum im vergangenen Jahrzehnt ist Trabectedin für das mit Platin vorbehandelte, rezidierte, epitheliale Ovarialkarzinom [5].

Olaparib gehört zu den PARP-Inhibitoren. Diese neue Substanzklasse Bevacizumab ist das einzige, zugelassene Arzneimittel der letzten Jahre für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom. Es führt bei Patientinnen im ersten Rezidiv zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens [6].

Olaparib ist ein PARP-Inhibitor. Seine Wirksamkeit beim rezidierten Ovarialkarzinom und Nachweis von BRCA1-/BRCA2-Mutationen wurde 2010 publiziert [7]. In einer multizentrischen Phase-II-Studie erzielte Olaparib eine Remissionsrate von 33% (11/33 Patientinnen). Daten einer nachfolgenden, multizentrischen, randomisierten Phase-II-Studie sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Dort ist auch die separate Auswertung von Patienten mit BRCA-Mutationen dargestellt, die zur Zulassung durch die EMA führte.

Tabelle 1: Olaparib bei Patientinnen mit fortgeschrittenem, mäßig bis undifferenziertem, serösem Ovarialkarzinom nach erneutem Ansprechen auf eine platinhaltige Chemotherapie

Studiename / Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PFÜ ² (HR ³)	ÜLZ ⁴ (HR ³)
Ledermann [8]	alle	Placebo	Olaparib	265	4,8 vs 8,4 0,35 ⁸ p < 0,001	0,94 n. s. ⁹
Ledermann [9]	BRCA1- oder BRCA2- Mutation	Placebo	Olaparib	136	4,3 vs 11,2 0,18 p < 0,0001	31,9 vs 34,9 0,73 p = 0,039

¹ N - Anzahl Patienten; ² PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁷ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁸ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁹ n. s. - nicht signifikant;

4. Dossier und Bewertung von Olaparib

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für Arzneimittel mit Orphan-Drug-Status wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Internationaler Standard ist Beobachtung. Alternative ist die Fortsetzung einer Bevacizumab-Erhaltungstherapie über 1 Jahr für Patientinnen, die vorher mit Chemotherapie und Bevacizumab behandelt wurde [6].

4.2. Studien

Grundlage von Zulassung und Nutzenbewertung ist die Studie 19. Die Daten dieser randomisierten Phase-II-Studie wurden für das Gesamtkollektiv der Patientinnen [] und für die präspezifizierte Analyse der Patientinnen mit inaktivierenden BRCA1- und BRCA2-Mutationen [8, 9] in Peer-Review-Journals publiziert.

4.3. Endpunkte

4.3.1. Überlebenszeit

Überlebenszeit ist der entscheidende Endpunkt für Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung und Rezidiv nach Erstlinientherapie. Die Überlebenszeit für die BRCA1- oder BRCA2-mutierten Patientinnen war mit **34,9** im Olaparib-Arm vs **31,9** Monaten im Placebo-Arm numerisch zwar um 3 Monaten verlängert, erreichte aber nicht das statistische Signifikanzniveau. Die Analyse der Überlebenszeit wird erschwert durch

- Behandlung mit einem PARP-Inhibitor in der Postprogressionstherapie: einem Teil der Patientinnen im Placebo-Arm wurde im Krankheitsverlauf ein PARP-Inhibitor angeboten. Das betraf 14 von 22 Patientinnen in den Zentren, die an einer weiteren Studie mit dem PARP-Inhibitor teilnahmen.
- Inhomogene Postprogressionstherapie: es gibt mehrere weitere, wirksame und zugelassene Zytostatika beim metastasierten Ovarialkarzinom. Bei einer mittleren Überlebenszeit von mehr 2,5 Jahren nach Progress in der Olaparib-Studie und oft gutem Allgemeinzustand werden diese Optionen den Patientinnen angeboten.

Bei Überlebenszeiten >1 Jahr findet sich nur selten in der Onkologie ein Zusammenhang zwischen progressionsfreiem und Gesamtüberleben [10].

4.3.2. Endpunkt Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben ist ein relevanter Endpunkt, wenn er sich nicht ausschließlich an der bildgebenden Diagnostik, sondern zusätzlich an einem klinisch relevanten Endpunkt orientiert. Das kann belastende Symptomatik oder ein Therapiewechsel sein. Das progressionsfreie Überleben gewinnt mit zunehmender Anzahl an wirkungsvollen Folgetherapien an Bedeutung als primärer Endpunkt. Dabei ist wegen methodologischer Beeinflussbarkeit auf die strikte Einhaltung der Kontrollintervalle bzw. Zeitpunkte zu achten.

Das progressionsfreie Überleben nach radiologischen Kriterien war im Olaparib-Arm mit **11,2** vs **4,3** Monaten deutlich verlängert, mit einem beeindruckenden Hazard Ratio von 0,18. Die Zeit bis zur nächsten Folgetherapie war mit **15,6** vs **6,2** Monaten mit einem Hazard Ratio von 0,33 ebenfalls

deutlich verlängert. Dieser Parameter ist klinisch relevant, weil die Folgetherapie in der Regel eine Chemotherapie mit stärkeren Nebenwirkungen bedeutet.

4. 3. 3. Endpunkt Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Die Lebensqualität wurde mit validierten Fragebögen erhoben. Es zeigten sich keine signifikanten Veränderungen unter Olaparib im Vergleich zum Placebo-Arm. Leider wurde in der Studie 19 versäumt, die Lebensqualität über die Progression hinaus zu ermitteln.

4. 3. 4. Endpunkt Nebenwirkungen

Die Auswertung der Nebenwirkungen ist durch die sehr unterschiedlichen Behandlungszeiten in den beiden Therapiearmen verzerrt (1,4 Jahre im Olaparib- vs 0,6 Jahre im Placebo-Arm). In der Studie 19 klagten 93% der Patienten über Nebenwirkungen, davon <10% im Grad 3/4. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Übelkeit, Fatigue, Erbrechen, Appetitlosigkeit und Anämie. Nebenwirkungen im Grad 3/4 waren Fatigue (6,6%), Anämie (5,1%), Übelkeit und Erbrechen (2,2%).

5. Bericht des G-BA

Der G-BA Bericht zu Olaparib ist umfangreich und detailliert. Bei den Parametern zur Mortalität und zur Lebensqualität sieht er keine Unterschiede zwischen Olaparib und Placebo, bei den unerwünschten Ereignissen in zwei Kategorien einen Schaden durch Olaparib.

Parameter der Morbidität werden im G-BA Bericht nicht anerkannt. Das ist aus ärztlicher Sicht nicht nachvollziehbar. Eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einem Hazard Ratio von 0,18 ist ein beeindruckender Nachweis der Wirksamkeit von Olaparib. Eine Verlängerung der Zeit bis zu einer weiteren (Chemo-)Therapie ist klinisch relevant und bedeutet einen Gewinn an Lebensqualität.

5. Bericht des G-BA

Der G-BA Bericht zu Olaparib ist umfangreich und detailliert. Bei den Parametern zur Mortalität und zur Lebensqualität sieht er keine Unterschiede zwischen Olaparib und Placebo, bei den unerwünschten Ereignissen in zwei Kategorien einen Schaden durch Olaparib.

Parameter der Morbidität werden im G-BA Bericht nicht anerkannt. Das ist aus ärztlicher Sicht nicht nachvollziehbar. Eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einem Hazard Ratio von 0,18 ist ein beeindruckender Nachweis der Wirksamkeit von Olaparib. Eine Verlängerung der Zeit bis zu einer weiteren (Chemo-)Therapie ist klinisch relevant und bedeutet einen Gewinn an Lebensqualität.

7. Literatur (nach Erstellung der Konsensversion)

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2013. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
2. <https://www.onkopedia.com/de/wissensdatenbank/wissensdatenbank/brcaness>
3. Friedlander M, Trimble E, Tinker A et al.: Clinical trial in recurrent ovarian cancer. Int.J.Gynecol.Cancer 21:771-775, 2011. DOI: 10.1097/IGC.0b013e31821bb8aa

4. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J et al.: Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. Lancet Oncol 16:928-936, 2015. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00086-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00086-8)
5. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB et al.: Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin (PLD) versus PLD in recurrent ovarian cancer: overall survival analysis. Eur.J.Cancer 48:2361-2368, 2012. DOI: [10.1016/j.ejca.2012.04.001](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.04.001)
6. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA et al.: OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer.; J.Clin.Oncol. 2012;30:2039-2045, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2012.42.0505](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.0505)
7. Fong PC, Yap TA, Boss DS, et al.: Poly(ADP)-ribose polymerase inhibition: frequent durable responses in BRCA carrier ovarian cancer correlating with platinum-free interval. J Clin Oncol 28:2512-2519, 2010. DOI: [10.1200/JCO.2009.26.9589](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.9589)
8. Ledermann J, Harter P, Gourley C et al.: Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 15:852-861, 2014. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70228-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70228-1)
9. Ledermann J, Harter P, Gourley C et al.: Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. N Engl J Med 366:1382-1392, 2012. DOI: [10.1056/NEJMoa1105535](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105535)
10. Wörmann B et al.: Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie, 2013. http://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. D. Lüftner (Charité Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin), Prof. Dr. C. Dittrich (Ludwig Boltzmann Institut für Angewandte Krebsforschung, 3. Medizinische Abteilung-Zentrum für Onkologie und Hämatologie, Kaiser Franz Josef-Spital, Wien, Österreich) und Prof. Dr. Hans Tesch, Onkologische Gemeinschaftspraxis, Frankfurt) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Mathias Freund
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Vorsitzende



Prof. Dr. med. Martin Wilhelm
Mitglied im Vorstand - Sekretär