

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

22. Februar 2023

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V

Olaparib (neues Anwendungsgebiet, Ovarialkarzinom, Erstlinie,
Erhaltungstherapie in Kombination mit Bevacizumab)
Neubewertung nach Fristablauf**

**veröffentlicht am 1. Februar 2023
Vorgangsnummer 2022-11-01-D-885
IQWiG Bericht Nr. 1510**

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. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Die erneute Nutzenbewertung der Kombination Olaparib (Lynparza) / Bevacizumab wird nach Ablauf der am Juni 2021 festgesetzten Befristung durchgeführt. Im Erstverfahren hatte der G-BA die Festlegung „Zusatznutzen nicht belegt“ getroffen. Olaparib ist zugelassen in Kombination mit Bevacizumab für die Erhaltungstherapie von Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelalem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom, und partieller oder kompletter Remission nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab. Voraussetzung für die Anwendung von Olaparib / Bevacizumab ist der Nachweis einer homologen Rekombinations-Defizienz (HRD), definiert durch eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		
Subgruppen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subgruppen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Bevacizumab	erheblich	Hinweis	vollständiges Ansprechen auf Chemotherapie / kein Tumornachweis nach Primäroperation	beträchtlich	Hinweis
				partielleres Ansprechen auf Chemotherapie / kein Tumornachweis nach Primäroperation	geringerer	Hinweis

Unsere Anmerkungen sind:

- Der von uns im folgenden verwendete Terminus „Ovarialkarzinom“ umfasst die gesamte Indikation „high-grade epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom“.
- Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) mit Bevacizumab entspricht den Leitlinien und dem Kontrollarm der Zulassungsstudie.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist PAOLA-1, eine prospektive, internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit einer 2:1 Randomisierung zugunsten des Olaparib / Bevacizumab-Arms. Eingeschlossen wurden alle Patientinnen, unabhängig vom Nachweis von BRCA1/2-Mutationen und/oder HRD.
- Olaparib / Bevacizumab führte bei HRD+ Patientinnen zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist besonders bemerkenswert angesichts des hohen „Crossover“ mit Einsatz von PARPi im Kontrollarm bei Rezidiv/Progress.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen entspricht dem Substanzklassenspektrum von PARP-Inhibitoren (PARPi) und von Bevacizumab. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 19,6% im Olaparib / Bevacizumab- versus 6,1% im Bevacizumab-Arm.

Die Ergebnisse der finalen Datenanalyse bestätigen die früheren Ergebnisse der Zulassungsstudie. Olaparib / Bevacizumab ist Bestandteil der Versorgung bei diesen Patientinnen.

2. Einleitung

Pro Jahr erkrankten in Deutschland etwa 7.000 - 7.500 Frauen an einem Ovarialkarzinom, die Erkrankungsrate wird für das Jahr 2022 auf 6.800 geschätzt [1]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 69 Jahren. Neben allgemeinen Risiken wie Alter, Übergewicht und hormonellen Faktoren ist die genetische Prädisposition relevant. Frauen mit einer hereditären BRCA-Keimbahnmutation haben – je nachdem, ob eine BRCA1- oder BRCA2-Mutation vorliegt – bis zum 70. Lebensjahr ein Erkrankungsrisiko von 17 - 59% für ein Ovarialkarzinom. Außerdem erkranken sie rund 20 Jahre früher an Krebs als Frauen ohne entsprechende genetische Belastung. Häufigste histologische Entität sind die serösen Karzinome, sie machen etwa 80% der Fälle aus.

Die Erkrankungs- und Sterberaten sind in den letzten 15 Jahren zwar langsam gesunken, die krebspezifische 10-Jahres-Überlebensrate lag aber im Jahr 2018 nur bei 33% [1]. In den Stadium I und II ist die Therapie kurativ, auch in den Stadien III und IV ist eine Kuration und Langzeitkontrolle erreichbar. Die große Mehrzahl der Patientinnen wird erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Nichtsdestotrotz ist die Rezidiv- und Progressionsgefahr in den fortgeschrittenen Stadien sehr hoch und meist mit erheblichen, zum Teil lebensbedrohlichen Symptomen assoziiert, so dass für diese Patientinnen ein hoher Bedarf an Erhaltungstherapien zur Symptom- und Progressionskontrolle besteht.

Aufgrund fehlender Vorsorge-, Screening und Früherkennungsmethoden lässt sich die Überlebenszeit der Patientinnen aktuell nur über operative und medikamentöse Therapiekonzepte signifikant verbessern.

3. Stand des Wissens

Nach abgeschlossener operativer Behandlung mit dem Ziel der maximal tumorreduktiven Chirurgie erfolgt die Gabe der systemischen Erstlinientherapie. Bei Patientinnen mit Einsatz von Bevacizumab in der Induktionstherapie besteht die Erhaltungstherapie aus Bevacizumab.

Die aktuelle S3 Leitlinie gibt diese Empfehlungen [2]:

- Die Erstlinienchemotherapie für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (II–IV) soll aus Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m² über 3 h i.v. für insgesamt 6 Zyklen alle 3 Wochen bestehen.
- Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (III–IV) sollte eine zusätzliche Erhaltungstherapie erfolgen.
- Als Erhaltungstherapie können folgende Substanzklassen oder Kombinationen eingesetzt werden [2]:
 - o Bevacizumab
 - o PARP-Inhibitor
 - o PARP-Inhibitor + Bevacizumab.

Die Rate des Einsatzes von Bevacizumab in der Erstdiagnose liegt etwa bei 80% in Deutschland [3].

Olaparib war der erste zugelassene, orale PARP-Inhibitor. Bevacizumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen VEGF und wirkt antiangiogen. Das erste zugelassene Arzneimittel war Avastin®, aktuell sind mehrere Biosimilars für die EU zugelassen.

Daten zur Wirksamkeit von Arzneimitteln in der Erhaltungstherapie nach Ansprechen auf eine platinhaltige Erstlinienchemotherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: : Medikamentöse Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem, high-grade (mäßig bis undifferenziertem), Ovarialkarzinom nach Ansprechen auf eine platinhaltige Erstlinienchemotherapie

Erstautor / Jahr	Patientinnen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PFÜ ² (HR ³)	ÜLZ ⁴ (HR ³)
Ray-Coquard [4, 5]	FIGO III/IV alle	Bevacizumab + Placebo	Bevacizumab + Olaparib	806	16,6 vs 22,1 ⁶ 0,59 ⁶ p < 0,001	51,6 vs 56,5 0,92 ⁶ n. s. ⁹
Dossier	FIGO III/IV HRD positiv ⁵	Bevacizumab + Placebo	Bevacizumab + Olaparib	387	17,6 vs 46,9 0,42 ⁶ p < 0,0001	57,3 vs 75,2 0,68 ⁶ p = 0,0169

¹ N - Anzahl Patienten; ² PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁵ HRD positiv: Nachweis einer homologen Rekombinations-Defizienz (HRD), definiert durch eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. e. – Median nicht erreicht; ⁹ n. s. - nicht signifikant; ¹⁰ Überlebensrate nach 24 Monate; ¹¹ n. e. – Median nicht erreicht;

Olaparib / Bevacizumab wurde von der FDA im Mai 2020 und von der EMA im November 2020 für die Erhaltungstherapie nach Erstlinienchemotherapie zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Olaparib / Bevacizumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat Bevacizumab als ZVT festgelegt. Das entspricht den Leitlinien der Fachgesellschaften.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist PAOLA-1, eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Olaparib / Bevacizumab-Arms. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [4]. Deutsche Zentren waren an der Studie signifikant beteiligt.

In der finalen Datenanalyse zeigte sich ein sehr deutlicher und klinisch relevanter Unterschied in den nachfolgenden Therapien. Während 50,8% der Patientinnen im Bevacizumab-Arm einen PARPi erhielten, lag diese Rate nur 17,3% im Olaparib / Bevacizumab-Arm.

Die finale Datenanalyse erfolgte am 22. März 2022.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patientinnen mit metastasiertem Ovarialkarzinom. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie.

In der finalen Datenanalyse zeigte sich eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit zugunsten von Olaparib / Bevacizumab (Median 17,9 Monate; HR 0,68; $p = 0,0169$). Die 5-Jahres-Überlebensrate lag unter Olaparib / Bevacizumab bei 65,5% gegenüber 48,4% im Kontrollarm.

In der Subgruppen der Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Intervalloperation (IDS) und der Patientinnen mit partiellem Ansprechen (PR) zeigte sich keine signifikante Verlängerung in der Gesamtüberlebenszeit.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Hier bestätigte sich der deutliche Unterschied zugunsten von Olaparib / Bevacizumab mit einem Median von 29,3 Monaten und einer Hazard Ratio von 0,42.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden mittels EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-OV28, und EQ-5D VAS erhoben. Hierbei zeigten sich im EORTC-QLQ-C30 bei Übelkeit/Erbrechen und bei Appetitlosigkeit signifikante Unterschiede zu Ungunsten, bei Schlaflosigkeit zugunsten von Olaparib / Bevacizumab. In der EQ-5D VAS ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die hohe Compliance und die Therapiedauer unterstreichen zudem die gute Verträglichkeit der Therapie.

Keiner der zur Verfügung stehenden Fragebögen wurde zur Erfassung der Lebensqualität für Erhaltungstherapien entwickelt und validiert. Im Allgemeinen sind die Progression oder das Rezidiv beim Ovarialkarzinom aufgrund des Tumorbefallmusters mit Aszites, Pleuraerguss und Peritonealkarzinose mit erheblichem, negativem Einfluss auf die Lebensqualität assoziiert. Erneute belastende Therapieoptionen wie Chemotherapie bzw. Operationen sind ebenfalls sehr belastend.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag bei 57,6% im Olaparib / Bevacizumab-Arm versus 49,6% im Bevacizumab-Arm. Häufigste Nebenwirkungen von Olaparib / Bevacizumab im CTCAE Grad 3/4 waren Hypertonie (19,6%), Anämie (18,4%), Neutropenie (8,2%) sowie Fatigue und Asthenie (6,7%). Die Hypertonie ist Bevacizumab-assoziiert.

Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 19,6% im Olaparib / Bevacizumab- versus 6,1% im Bevacizumab-Arm.

Die Mehrzahl schwerer Nebenwirkungen ist temporär, entsprechend dem Profil aller PARPi.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG wurde ohne Beteiligung von Patientinnen erstellt. Kritischer Punkt im IQWiG-Bericht ist das Fehlen einer angemessenen Methodik, um die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens als patientenrelevanten Nutzen zu erfassen. Entsprechend zeigt sich im Bewertungsvorschlag ein „dramatischer“ Unterschied zwischen den Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation (NED [PDS]) und den Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Intervalloperation (IDS).

Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Patientinnen erstellt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Olaparib / Bevacizumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Eine Bewertung von Olaparib / Bevacizumab bei HRD+ Patientinnen liegt nicht vor.

6. Ausmaß des Zusatznutzens

PARP-Inhibitoren sind fester Bestandteil der Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit primärem fortgeschrittenem epitheliales (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom. Zugelassen sind (in alphabetischer Reihenfolge): Niraparib, Olaparib / Bevacizumab und Olaparib. Auch für Veliparib und Rucparib liegen positive Daten vor, wobei diese Substanzen aber nicht für die Primärsituation zugelassen sind.

In der PAOLA-1-Studie führte die Olaparib / Bevacizumab-Kombination zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Dieser sehr deutliche Effekt war vor allem auf die Subgruppe der Patientinnen mit Nachweis einer homologen Rekombinations-Defizienz (HRD), definiert durch eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität, zurückzuführen. Wegen der fehlenden Signifikanz im Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit wurde vom G-BA eine relativ kurze Frist für eine erneute Nutzenbewertung festgelegt. Jetzt liegt die finale Datenanalyse vor. Sie zeigt einen signifikanten Einfluss von Olaparib / Bevacizumab auf die Gesamtüberlebenszeit. Relevante Themen im Rahmen dieser Nutzenbewertung sind:

Endpunkt Gesamtüberlebenszeit

Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist bemerkenswert, da >50% der Patientinnen im Kontrollarm einen PARPi in der Folgetherapie erhielten. Uns ist aus den Unterlagen nicht erkenntlich, ob der Anteil höher in der Subgruppe der Patientinnen mit komplettem Ansprechen nach Intervalltherapie ist. Das kann einen relevanten Einfluss auf den Überlebenszeiteffekt haben.

Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist ebenfalls bemerkenswert, da deutlich mehr Patientinnen im Olaparib-Arm die Erhaltungstherapie abbrechen. Diese Daten sind ein klares Signal für eine optimale, supportive Therapie zur Verhinderung bzw. frühzeitigen Therapie belastender Nebenwirkungen.

Endpunkt Progressionsfreie Überlebenszeit

Die Bedeutung des progressionsfreien Überlebens (PFÜ) sollte nicht unberücksichtigt bleiben. Die Erhebung der Lebensqualität nach Beendigung der Therapie (End of treatment) bzw. Progress sollte zukünftig in den klinischen Studien mitintegriert werden. Patientinnen mit Ovarialkarzinom sehen diese Ziele nach Analyse einer in Deutschland der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO) initiierten Umfrage auch als relevantes Behandlungsziel [6].

Subgruppenbildung

Der IQWiG-Bericht identifiziert das Ansprechen auf die Induktionstherapie als relevanten Parameter für die Bewertung der Olaparib / Bevacizumab-Erhaltungstherapie. Auf der Basis der bisherigen Studien ist der Remissionsstatus in den aktuellen Leitlinien nicht prädiktiv für das weitere Vorgehen. Dahinter

steht auch die methodische Ungenauigkeit in der Bildgebung zur sicheren Differenzierung zwischen Narbengewebe nach initialer zytoreduktiver Chirurgie und Residualtumor. Somit ist die Eingruppierung klinisch schwer validierbar. Demzufolge sind auch prognostische Unterschiede nicht eindeutig einzuschätzen. Wir halten den Vorschlag für Hypothesen-generierend, aber nicht für ausreichend validiert für eine differenzielle Nutzenbewertung.

Die Ergebnisse der finalen Datenanalyse bestätigen die früheren Ergebnisse der Zulassungsstudie. Olaparib / Bevacizumab ist integraler Bestandteil der Versorgung von Frauen mit fortgeschrittenem high-grade Ovarialkarzinom sowie Tubenkarzinom und primärem Peritonealkarzinom.

7. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. AWMF S3 Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, 2022. https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-035OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-maligner-Ovarialtumoren_2022-06.pdf
3. Harter P et al., 2018. <https://www.eierstock-krebs.de/literatur-zum-qualitaetssicherungsprogramm-der-kommission-ovar-der-arbeitsgemeinschaft-gynaekologische-onkologie-ago-e-v/>
4. Ray-Coquard IL, Pautier P, Pignata S et al.: Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. N Engl J Med 381:2416-2424, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1911361](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911361)
5. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/final-overall-survival-os-results-from-the-phase-iii-paola-1-engot-ov25-trial-evaluating-maintenance-olaparib-ola-plus-bevacizumab-bev-in-pat>
6. Rohr I, Alavi S, Richter R et al.: Expectations and preferences of patients with primary and relapsed ovarian cancer to maintenance therapy: A NOGGO/ENGOT-ov22 and GCIG survey (Expression IV). Int J Gynecol Cancer 30:509-514, 2020. DOI: [10.1136/ijgc-2019-000892](https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-000892)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann mit PD Dr. Antonia Busse (Charité Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin), Dr. Jacek Grabowski (Charité Campus Virchow, Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie (CVK) und Klinik für Gynäkologie (CBF), Berlin), Prof. Dr. Diana Lüftner (Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin), Prof. Dr. Jalid Sehouli (Charité Campus Virchow, Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie (CVK) und Klinik für Gynäkologie (CBF), Berlin), Prof. Dr. Hans Tesch, Onkologische Gemeinschaftspraxis, Frankfurt), Prof. Dr. Uwe Wagner (Philipps Universität Marburg, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Marburg) und PD Dr. Anja Welt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen) erarbeitet.