



IQWiG-Berichte – Nr. 1108

**Olaparib
(Ovarialkarzinom; Erstlinie
Erhaltung in Kombination mit
Bevacizumab) –**

Addendum zum Auftrag A20-111

Addendum

Auftrag: A21-55
Version: 1.0
Stand: 12.05.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Olaparib (Ovarialkarzinom; Erstlinie Erhaltung in Kombination mit Bevacizumab) –
Addendum zum Auftrag A20-111

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

28.04.2021

Interne Auftragsnummer

A21-55

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anke Kummer
- Charlotte Guddat
- Ulrike Seay
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Olaparib, Bevacizumab, Ovarialtumoren, Eileitertumoren, Peritonealtumoren, Nutzenbewertung, NCT02477644

Keywords: Olaparib, Bevacizumab, Ovarian Neoplasms, Fallopian Tube Neoplasms, Peritoneal Neoplasms, Benefit Assessment, NCT02477644

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Zusammenfassung.....	3
3 Literatur	5
Anhang A – Ergänzenden Darstellung zu den einzelnen unerwünschten Ereignissen myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie.....	6

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab	2
Tabelle 2: Olaparib + Bevacizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	4
Tabelle 3: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab	6

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AML	akute myeloische Leukämie
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d’Obstétrique
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HRD	homologe Rekombinationsdefizienz
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MDS	myelodysplastisches Syndrom
MMRM	gemischtes Modell mit Messwiederholungen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 28.04.2021 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A20-111 (Olaparib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (Fédération-Internationale-de-Gynécologie-et-d’Obstétrique[FIGO]-Stadien III und IV) high grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinationsdefizienz (HRD) assoziiert ist, wurde die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) PAOLA-1 herangezogen. In der Studie PAOLA-1 wurde Olaparib + Bevacizumab mit Placebo + Bevacizumab verglichen.

Nach der mündlichen Anhörung [2] hat der G-BA das IQWiG mit der Bewertung der folgenden vom pU mit seiner schriftlichen Stellungnahme [3] nachgereichten Daten unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [4] beauftragt:

- Ergebnisse zur visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D)
- Unerwünschte Ereignisse: Ergebnisse zu MDS (myelodysplastisches Syndrom) und AML (akute myeloische Leukämie)

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Nachgereichte Ergebnisse zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Mit seinem Dossier hat der pU zum Endpunkt Gesundheitszustand (gemessen anhand der EQ-5D VAS) einerseits Analysen zur Zeit bis zur Verschlechterung mit den Responsekriterien 7 und 10 Punkten und andererseits Analysen zur mittleren Änderung mittels gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM) vorgelegt. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [5,6] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Das ist bei den vorgelegten Responsekriterien nicht der Fall. In der Dossierbewertung wurden deshalb die Auswertungen zur mittleren Änderung mittels MMRM herangezogen.

Mit seiner Stellungnahme hat der pU Auswertungen zur Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands, gemessen anhand der EQ-5D VAS unter Verwendung eines Responsekriteriums von 15 Punkten nachgereicht. Dies entspricht 15 % der Skalenspannweite der EQ-5D VAS. Diese werden im Folgenden bewertet.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wird als niedrig eingestuft.

Tabelle 1 zeigt die nachgereichte Auswertung zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) mittels einer Ereigniszeitanalyse unter Verwendung eines Responsekriteriums, welches 15 % der Skalenspannweite entspricht.

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Olaparib + Bevacizumab		Placebo + Bevacizumab		Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
PAOLA-1					
Morbidität					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^a	255	25,3 [17,5; n. b.] 116 (45,5)	132	26,7 [19,9; n. b.] 58 (43,9)	1,05 [0,77; 1,46]; 0,749
a. Zeit bis zur Verschlechterung; definiert als eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert					
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen mit dem EQ-5D VAS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab gegenüber Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie

Aus dem Dossier des pU ging die genaue Operationalisierung der vorgelegten Endpunkte „myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie“ sowie „myelodysplastisches Syndrom / akute myeloische Leukämie“ nicht eindeutig hervor.

Der pU beschreibt in seiner Stellungnahme, dass bei dem Endpunkt „Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie“ alle Fälle eines myelodysplastischen Syndroms oder einer akuten myeloischen Leukämie als Ereignis gewertet wurden, während bei dem Endpunkt „myelodysplastisches Syndrom / akute myeloische Leukämie“ nur die Fälle eingingen, bei denen ein myelodysplastisches Syndrom in eine akute myeloische Leukämie übergegangen war.

Für die vorliegende Bewertung sind alle Ereignisse einer myelodysplastischen Syndroms oder einer akuten myeloischen Leukämie relevant. Der Einschluss des Endpunkts „Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie“ in der Dossierbewertung A20-111 [1] ist somit sachgerecht. In Anhang A sind die zusätzlich vom pU nachgereichten Auswertungen zu den einzelnen unerwünschten Ereignissen eines myelodysplastischen Syndroms oder einer akuten myeloischen Leukämie dargestellt.

2.1 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen der Wirkstoffkombination Olaparib + Bevacizumab aus der Dossierbewertung A20-111 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Olaparib + Bevacizumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A20-111 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 2: Olaparib + Bevacizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^b
Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high grade epithelialen Ovarialkarzinom ^c , die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven HRD-Status ^d assoziiert ist	Fortführung der mit der platinbasierten Erstlinienchemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation und Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Chemotherapie: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ▪ Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Intervalloperation und Patientinnen mit partiellem Ansprechen: Hinweis auf einen geringeren Nutzen
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In die Studie PAOLA-1 wurden nur Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen sowie nur wenige Patientinnen mit nicht seröser Tumorhistologie (5,6 % in der relevanten Teilpopulation). Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen mit einem ECOG-PS ≥ 2 bzw. Patientinnen mit nicht seröser Tumorhistologie übertragen werden können.</p> <p>c. Unter diesem Begriff zusammengefasst sind auch das Eileiterkarzinom und das primäre Peritonealkarzinom.</p> <p>d. Ein positiver HRD-Status ist definiert entweder durch eine BRCA 1 / 2-Mutation und / oder genomische Instabilität.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HRD: homologe Rekombinationsdefizienz</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Olaparib (Ovarialkarzinom; Erstlinie Erhaltung in Kombination mit Bevacizumab) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 15.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-111_olaparib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V; hier: Wirkstoff Olaparib (D-616) – Stenografisches Wortprotokoll – [online]. 2021 [Zugriff: 04.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-628/2021-04-27_Wortprotokoll_Olaparib_D-616.pdf.
3. Astra Zeneca. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1072: Olaparib (Ovarialkarzinom; Erstlinie Erhaltung in Kombination mit Bevacizumab) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/628/#beschluesse>].
4. AstraZeneca. Olaparib (Lynparza); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 06.05.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/628/#dossier>.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_dwa-entwurf-fuer-version-6-0_v1-0.pdf.

Anhang A – Ergänzenden Darstellung zu den einzelnen unerwünschten Ereignissen myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie

Tabelle 3: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Olaparib + Bevacizumab		Placebo + Bevacizumab		Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
PAOLA-1					
Nebenwirkungen					
myelodysplastisches Syndrom	255	1 (0,4)	131	1 (0,8)	0,51 [0,03; 8,15]; 0,637
akute myeloische Leukämie	255	2 (0,8)	131	1 (0,8)	1,03 [0,09; 11,23]; 0,982
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko					