



IQWiG-Berichte – Nr. 1078

**Olaparib
(Pankreaskarzinom) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A20-115
Version: 1.0
Stand: 11.03.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Olaparib (Pankreaskarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

03.12.2020

Interne Auftragsnummer

A20-115

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

Medizinisch-fachliche Beratung

- Christoph F. Dietrich, Kliniken Hirslanden Bern, Bern

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Selver Altin
- Katharina Hirsch
- Florina Kerekes
- Stefan Kobza
- Inga Overesch
- Ulrike Seay
- Corinna ten Thoren
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Olaparib, Pankreastumoren, Adenokarzinom, Nutzenbewertung, NCT02184195

Keywords: Olaparib, Pancreatic Neoplasms, Adenocarcinoma, Benefit Assessment, NCT02184195

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	x
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	9
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	9
2.3.1 Eingeschlossene Studien	10
2.3.2 Studiencharakteristika	10
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	20
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	20
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	22
2.4.3 Ergebnisse	23
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	30
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	32
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	32
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	37
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	39
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	39
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	39
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	39
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	39
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	43
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	43
3.2.1 Behandlungsdauer	43
3.2.2 Verbrauch	43

3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	44
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	44
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	44
3.2.6	Versorgungsanteile.....	44
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	45
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	45
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	45
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	46
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	47
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	48
5	Literatur.....	50
Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....		53
Anhang B Angaben zu Folgetherapien.....		57
Anhang C Kaplan-Meier-Kurven.....		59
C.1	Mortalität.....	59
C.2	Morbidität.....	59
C.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	69
C.4	Nebenwirkungen.....	75
C.5	Subgruppenergebnisse.....	77
Anhang D Ergänzende Darstellung zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS).....		78
Anhang E Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....		80

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Olaparib.....	3
Tabelle 3: Olaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Olaparib.....	9
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten ...	10
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo	11
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo.....	12
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo.....	15
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo	16
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo..	18
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo.....	19
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo	21
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo	22
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo.....	24
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo.....	27
Tabelle 16: Subgruppen (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo	31
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Olaparib vs. Placebo	33
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.....	37
Tabelle 19: Olaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	38
Tabelle 20: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	39
Tabelle 21: Olaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	45
Tabelle 22: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	46
Tabelle 23: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient bezogen auf 1 Jahr	47
Tabelle 24: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo.....	54
Tabelle 25: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo	55

Tabelle 26: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich:
Olaparib vs. Placebo 55

Tabelle 27: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo 56

Tabelle 28: Angaben zu Folgetherapien– RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo
(Studie POLO)..... 57

Tabelle 29: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo 78

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Gesamtüberleben, Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019)	59
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte), Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019).....	59
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte), Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019)	60
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte), Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019)	60
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte), Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019)	61
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte), Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019)	61
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte), Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019)	62
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte), Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019)	62
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte), Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019).....	63
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt pankreatische Schmerzen (EORTC QLQ-PAN26, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte), Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019).....	63
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Verdauungseinschränkungen (EORTC QLQ-PAN26, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte), Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019).....	64
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt veränderte Stuhlgewohnheiten (EORTC QLQ-PAN26, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte), Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019).....	64
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt hepatische Symptome (EORTC QLQ-PAN26, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte), Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019)	65

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Blähgefühl (EORTC QLQ-PAN26, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte), Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019)	65
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Verdauungsstörung (EORTC QLQ-PAN26, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte), Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019)	66
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Flatulenz (EORTC QLQ-PAN26, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte), Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019)	66
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Gewichtsverlust (EORTC QLQ-PAN26, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte), Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019)	67
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Muskelschwäche an Armen und Beinen (EORTC QLQ-PAN26, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte), Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019).....	67
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen (EORTC QLQ-PAN26, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte), Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019).....	68
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Mundtrockenheit (EORTC QLQ-PAN26, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte), Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019)	68
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt veränderter Geschmackssinn (EORTC QLQ-PAN26, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte), Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019).....	69
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte), Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019)	69
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt physische Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte), Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019).....	70
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte), Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019).....	70
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte), Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019).....	71
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte), Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019).....	71
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte), Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019).....	72

Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Zufriedenheit mit der medizinischen Versorgung (EORTC QLQ-PAN26, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte), Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019).....	72
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Sexualität (EORTC QLQ-PAN26, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte), Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019).....	73
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Körperbild (EORTC QLQ-PAN26, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte), Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019).....	73
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Zukunftssorgen (EORTC QLQ-PAN26, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte), Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019).....	74
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Einschränkungen in der Planung von Aktivitäten (EORTC QLQ-PAN26, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte), Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019).....	74
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt SUEs, Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019).....	75
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019).....	75
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Abbruch wegen UEs, Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019).....	76
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Appetit vermindert (PT, UE), Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019).....	76
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt physische Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte) – Subgruppe: Alter < 65 Jahre, Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019).....	77
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt physische Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte) – Subgruppe: Alter ≥ 65 Jahre, Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019).....	77
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 7 Punkte), Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019).....	78
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte), Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019).....	79

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BRCA	Breast Cancer Susceptibility Gene (Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EORTC QLQ-PAN26	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gBRCA	Germline BRCA (Keimbahnmutation des Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gens)
GCP	Good clinical Practice
GEKID	Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse

Abkürzung	Bedeutung
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
VAS	visuelle Analogskala
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Olaparib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.12.2020 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Olaparib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.12.2020 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib als Erhaltungstherapie im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Keimbahn-Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen-1/2(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.

Gemäß der Festsetzung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Olaparib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
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	beobachtendes Abwarten ^b
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Erstlinienchemotherapie abgeschlossen bzw. zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung für Olaparib eine Fortführung der Erstlinienchemotherapie nicht indiziert ist. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; gBRCA: Keimbahnmutation des Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gens	

Der pU benennt das beobachtende Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Ergebnisse

Studienpool

Für die Bewertung des Zusatznutzens wird die Studie POLO eingeschlossen.

Studiencharakteristika

Die Studie POLO ist eine randomisierte, doppelblinde und multizentrische Studie zum Vergleich von Olaparib mit Placebo. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas und einer schädlichen bzw. vermutlich schädlichen gBRCA1- oder / und gBRCA2-Mutation eingeschlossen, die zuvor mit einer mindestens 16-wöchigen, platinhaltigen Erstlinienchemotherapie (ohne Unterbrechung) behandelt wurden und nach Ansicht der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes keine Progression aufwiesen. Patientinnen und Patienten, die nach mindestens 16-wöchiger, platinhaltiger Behandlung die Platin-Komponente aufgrund von Toxizität abgebrochen hatten, konnten ebenfalls in die Studie POLO eingeschlossen werden, sofern die Behandlung mit allen anderen zum jeweiligen Behandlungsregime dazugehörenden Arzneimitteln fortgesetzt wurde und innerhalb von 4 Wochen nach der letzten Dosis der Erstlinienchemotherapie kein Hinweis auf eine Progression vorlag. 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 Behandlung mit Olaparib entsprach in der Studie POLO den Vorgaben der Fachinformation. Zusätzlich erhielten Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen jegliche Medikation, die für das Wohlergehen als notwendig erachtet wurde und nicht mit der Studienintervention interagierte. Die Studienbehandlung wurde bis zur radiologischen Progression gemäß Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST)-Kriterien Version 1.1, inakzeptabler Toxizität oder Tod fortgesetzt. Die Behandlung mit der Studienmedikation konnte nach einer radiologischen Progression fortgesetzt werden, insofern die Patienten im Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes von der Behandlung profitierten.

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

Die Studie POLO ist noch laufend.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für alle Endpunkte, ausgenommen Gesamtüberleben und Abbruch wegen UEs, als hoch eingestuft. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit eingeschränkt.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (erhoben mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer [EORTC] Quality of Life Questionnaire Core 30 [QLQ-C30])

Übelkeit und Erbrechen

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö

Für die Endpunkte Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Symptomatik (erhoben mit dem EORTC Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module [QLQ-PAN26])

Pankreatische Schmerzen, Verdauungseinschränkungen, veränderte Stuhlgewohnheiten, hepatische Symptome, Blähgefühl, Verdauungsstörung, Flatulenz, Gewichtsverlust, Muskelschwäche an Armen und Beinen, Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen, Mundtrockenheit, veränderter Geschmackssinn

Für die Endpunkte pankreatische Schmerzen, Verdauungseinschränkungen, veränderte Stuhlgewohnheiten, hepatische Symptome, Blähgefühl, Verdauungsstörung, Flatulenz, Gewichtsverlust, Muskelschwäche an Armen und Beinen, Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen, Mundtrockenheit und veränderter Geschmackssinn zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Gesundheitszustand (erhoben mit der visuellen Analogskala [VAS] des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D])

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich

kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Physische Funktion

Für den Endpunkt physische Funktion zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich daraus ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

EORTC QLQ-PAN26

Zufriedenheit mit der medizinischen Versorgung, Sexualität, Körperbild, Zukunftssorgen, Einschränkung in der Planung von Aktivitäten

Für die Endpunkte Zufriedenheit mit der medizinischen Versorgung, Sexualität, Körperbild, Zukunftssorgen und Einschränkung in der Planung von Aktivitäten zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende UEs (SUEs), schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Myelodysplastisches Syndrom (bevorzugter Begriff [PT], UE), akute myeloische Leukämie (PT, UE) und Pneumonitis (PT, UE)

Für die spezifischen UEs myelodysplastisches Syndrom (PT, UE), akute myeloische Leukämie (PT, UE) und Pneumonitis (PT, UE) liegen in Modul 4 A keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Appetit vermindert (PT, UE)

Für den Endpunkt Appetit vermindert (PT, UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich ausschließlich negative Effekte für Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt und einem bis zu beträchtlichem Ausmaß.

Zusammenfassend ergibt sich in der Erhaltungstherapie von erwachsenen 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, ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Olaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Olaparib.

Tabelle 3: Olaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erhaltungstherapie von erwachsenen 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	beobachtendes Abwarten ^b	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen ^c
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Erstlinienchemotherapie abgeschlossen bzw. zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung für Olaparib eine Fortführung der Erstlinienchemotherapie nicht indiziert ist. c. In die Studie POLO wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; gBRCA: Keimbahnmutation des Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gens</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib als Erhaltungstherapie im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Keimbahn-Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen-1/2(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.

Gemäß der Festsetzung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Olaparib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
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	beobachtendes Abwarten ^b
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Erstlinienchemotherapie abgeschlossen bzw. zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung für Olaparib eine Fortführung der Erstlinienchemotherapie nicht indiziert ist. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; gBRCA: Keimbahnmutation des Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gens	

Der pU benennt das beobachtende Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Olaparib (Stand zum 30.09.2020)
- bibliografische Recherche zu Olaparib (letzte Suche am 22.09.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Olaparib (letzte Suche am 30.09.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Olaparib (letzte Suche am 30.09.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Olaparib (letzte Suche am 07.12.2020)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
D081FC00001 (POLO ^d)	ja	ja	nein	nein ^e	ja [3,4]	ja [5-7]

a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
 b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
 c. sonstige Quellen: EPAR
 d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
 e. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Zugriff auf den Studienbericht in Modul 5 des Dossiers.
 EPAR: European public assessment report; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
POLO	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas und mit dokumentierter gBRCA1/2-Mutation ^b , deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen platinhaltigen Erstlinienchemotherapie nicht progredient war, mit ECOG-PS 0 oder 1	Olaparib (N = 92) Placebo (N = 62)	Screening: bis zu 28 Tage vor Behandlungsbeginn Behandlung ^c : bis Krankheitsprogression ^d , inakzeptabler Toxizität, Entscheidung der Patientin / des Patienten, Tod oder solange die Patientin / der Patient nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers von der Behandlung profitierte Beobachtung ^e : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie	59 Zentren in: Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Kanada, Niederlande, Spanien, Südkorea, Vereinigtes Königreich, USA 12/2014–laufend 1. Datenschnitt: 15.01.2019	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Der gBRCA-Mutationsstatus musste vor Randomisierung mittels eines zentralen Testverfahrens (Myriad BRACAnalysis CDx Test [8]) bestätigt werden. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit schädlichen bzw. vermutlich schädlichen gBRCA-Mutationen.</p> <p>c. Randomisierung innerhalb von 6 Wochen und Behandlungsbeginn mindestens 4 und maximal 8 Wochen nach der letzten Dosis der platinhaltigen Erstlinienchemotherapie</p> <p>d. erhoben anhand bildgebender Verfahren basierend auf modifizierten RECIST-Kriterien (Version 1.1)</p> <p>e. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; gBRCA: Keimbahnmutation des Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gens; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo

Studie	Intervention	Vergleich
POLO	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Olaparib: 600 mg/Tag (2-mal täglich 2 Filmtabletten à 150 mg), oral, zur gleichen Tageszeit, in 12 Stunden Abstand 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo (2-mal täglich 2 Filmtabletten), oral, zur gleichen Tageszeit, in 12 Stunden Abstand
Therapieunterbrechungen ^a und Dosisreduktion ^b aufgrund von Toxizität möglich		
<p>Vorbehandlung</p> <p><u>erforderlich:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 16-wöchige platinhaltige (Cisplatin, Carboplatin, Oxaliplatin) Erstlinienchemotherapie^c für das metastasierte Adenokarzinom des Pankreas ohne Hinweis auf eine Krankheitsprogression <p><u>erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ kurative Platin-Behandlung für vorherige Krebserkrankung oder als Teil einer adjuvanten / neoadjuvanten Therapie für das Adenokarzinom des Pankreas abgeschlossen ≥ 12 Monate vor der platinhaltigen Erstlinienchemotherapie ▪ abgeschlossene palliative Strahlentherapie ≥ 14 Tage vor Behandlungsbeginn (Zyklus 1, Tag 1) <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zytotoxische Chemotherapie oder nicht hormonelle gezielte Therapie innerhalb von 28 Tagen vor Behandlungsbeginn (Zyklus 1, Tag 1) ▪ Prüfpräparate innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, was länger war) vor Randomisierung ▪ PARP-Inhibitoren (inklusive Olaparib) <p>Begleitbehandlung</p> <p><u>erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jegliche Medikation, die für das Wohlergehen der Patientin bzw. des Patienten als notwendig erachtet wurde und nicht mit der Studienintervention interagiert, nach Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Krebs-Therapien (Chemo-, Immun-, Hormon- [Hormon-Ersatztherapie akzeptabel], Radio- oder biologische Therapie oder andere neuartige Wirkstoffe) oder Prüfpräparate ▪ potente CYP 3A4/5 Inhibitoren und CYP Induktoren ▪ Lebendimpfstoffe 		
<p>a. Therapieunterbrechungen nach Bedarf für maximal 4 Wochen; längere Unterbrechungen mussten gemeldet werden</p> <p>b. Dosisreduktion bis auf 2-mal 200 mg/Tag; nach erfolgter Dosisreduktion war eine Eskalation nicht erlaubt</p> <p>c. Patientinnen und Patienten, die nach mindestens 16-wöchiger Erstlinienchemotherapie die Platin-Komponente aufgrund von Toxizität abgebrochen und die restlichen Komponenten der Chemotherapie fortgesetzt haben, wurden in die Studie POLO eingeschlossen, wenn innerhalb von 4 Wochen nach der letzten Dosis der Chemotherapie kein Hinweis auf eine Krankheitsprogression bestand.</p> <p>CYP: Cytochrom P450; PARP: Poly-(Adenosindiphosphat-Ribose-)Polymerase; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Die Studie POLO ist eine randomisierte, doppelblinde und multizentrische Studie zum Vergleich von Olaparib mit Placebo. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas und einer schädlichen bzw. vermutlich schädlichen 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. Patientinnen und Patienten, die nach mindestens 16-wöchiger, platinhaltiger Behandlung die Platin-Komponente aufgrund von Toxizität abgebrochen hatten, konnten ebenfalls in die Studie POLO eingeschlossen werden, sofern die Behandlung mit allen anderen zum jeweiligen Behandlungsregime dazugehörigen Arzneimitteln fortgesetzt wurde und innerhalb von 4 Wochen nach der letzten Dosis der Erstlinienchemotherapie kein Hinweis auf eine Progression vorlag. 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 Randomisierung erfolgte unstratifiziert. Die Randomisierung musste innerhalb von 6 Wochen und der Beginn der Studienbehandlung mindestens 4 und maximal 8 Wochen nach der letzten Dosis der platinhaltigen Erstlinienchemotherapie erfolgen. Im Median betrug die Zeitspanne zwischen der Erstlinienchemotherapie und dem Beginn der Studienbehandlung ca. 5 Wochen.

Die Behandlung mit Olaparib entsprach in der Studie POLO den Vorgaben der Fachinformation [9]. Zusätzlich erhielten Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen jegliche Medikation, die für das Wohlergehen als notwendig erachtet wurde und nicht mit der Studienintervention interagiert. Die Studienbehandlung wurde bis zur radiologischen Progression gemäß Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST)-Kriterien Version 1.1, inakzeptabler Toxizität oder Tod fortgesetzt. Die Behandlung mit der Studienmedikation konnte nach einer radiologischen Progression fortgesetzt werden, insofern die Patienten im Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers von der Behandlung profitierten.

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

Behandlungsdauer der platinhaltigen Erstlinienchemotherapie

In die Studie POLO wurden Patientinnen und Patienten, die zuvor mindestens 16 Wochen mit einer platinhaltigen Erstlinienchemotherapie behandelt wurden, eingeschlossen. Entsprechend der Empfehlung in den Leitlinien [10-13] erhielt ein großer Anteil der Studienpopulation in der Erstlinie FOLFIRINOX (5-Fluorouracil, Folinsäure, Irinotecan, Oxaliplatin) als palliative Chemotherapie (Olaparib-Arm: 85,9 %; Placeboarm: 80,6 %). Zu der Behandlungsdauer mit FOLFIRINOX finden sich in Leitlinien zum Teil keine Angaben [10,13]. In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) [11] wird eine Behandlung bis zum Progress oder bei sehr gutem Ansprechen als Intervalltherapie empfohlen. Die Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) [12] empfiehlt ebenfalls eine Behandlung bis zur Krankheitsprogression (gemäß RECIST-Kriterien). In der Studie von Conroy 2011 [14] sollten die Patientinnen und Patienten bei Ansprechen für 6 Monate mit FOLFIRINOX behandelt werden.

Die Mehrheit (ca. 65 %) der Patientinnen und Patienten in der Studie POLO wurde ≤ 6 Monate mit der Erstlinienchemotherapie behandelt (bezogen auf die Gesamtpopulation waren es im Median ca. 5 Monate). Informationen dazu, ob die jeweilige Erstlinienchemotherapie abgeschlossen war oder vorzeitig abgebrochen wurde, z. B. aufgrund von Toxizität, fehlen in Modul 4 A völlig. Insgesamt kann nicht ausgeschlossen werden, dass für die Patientinnen und Patienten in der Studie POLO die Fortführung der Erstlinienchemotherapie zum Zeitpunkt der Randomisierung noch angezeigt war. Auch der G-BA geht in seinen Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie davon aus, dass in dem vorliegenden Anwendungsgebiet die Erstlinienchemotherapie abgeschlossen bzw. zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung für Olaparib eine Fortführung der Erstlinienchemotherapie nicht indiziert ist. Die Aussagesicherheit der Studie POLO ist daher eingeschränkt, auf Basis dieser Studie können ausschließlich Anhaltspunkte, z. B für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Datenschnitte

Insgesamt wurden 2 Datenschnitte a priori geplant:

- 15.01.2019 (1. Datenschnitt): primäre Analyse nach ca. 87 PFS-Ereignissen
- finale Analyse des Gesamtüberlebens: geplant nach 106 Todesfällen

Die Studie POLO ist noch laufend. In der Nutzenbewertung werden Studienergebnisse zum 1. Datenschnitt bewertet.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie POLO

Der G-BA hat im vorliegenden Anwendungsgebiet das beobachtende Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In der Studie POLO ist das beobachtende Abwarten als eine Nachsorgestrategie operationalisiert, die regelmäßige bildgebende Untersuchungen zur Diagnose der Krankheitsprogression (alle 8 Wochen bis Studienwoche 40 und anschließend alle 12 Wochen) umfasst. Dies entspricht dem in den Leitlinien von der ESMO [12] und der American Society of Clinical Oncology (ASCO) [13] empfohlenen Vorgehen, welche jeweils eine regelmäßige Untersuchung mittels Computertomografie (CT) in einem Abstand von 2 Monaten zur Evaluation der Wirksamkeit der Behandlung des metastasierten Pankreaskarzinoms empfehlen.

Zudem erhielten Patientinnen und Patienten in der Studie POLO jegliche, medizinisch notwendige Intervention, die symptomorientiert und patientenindividuell vom Prüfarzt festgelegt wurde. Dieses Vorgehen stellt eine adäquate Annäherung an eine supportive Therapie dar, welche gemäß S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom empfohlen wird [10].

Zusammenfassend wird das Vorgehen in der Studie POLO als adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
POLO	
Mortalität Gesamtüberleben	bis zum Tod oder finaler Analyse
Morbidität Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PAN26 Symptomskalen) Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PAN26 (Funktionskalen)	bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
Nebenwirkungen alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Olaparib N ^a = 92	Placebo N ^a = 62
POLO^b		
Alter [Jahre], MW (SD)	58 (10)	56 (9)
Geschlecht [w / m], %	42 / 58	50 / 50
Abstammung, n (%)		
Kaukasisch	82 (89)	59 (95)
andere ^c	10 (11 ^d)	3 (5 ^d)
Dauer von der ursprünglichen Diagnose bis zur Randomisierung [Monate], MW (SD)	10,3 (7,5)	8,8 (5,4)
Fernmetastasen, n (%)		
M0 ^e	14 (15)	7 (11)
M1	72 (78)	48 (77)
NX	5 (5)	4 (7)
fehlend	1 (1)	3 (5)
BRCA-Status gemäß Myriad ^f , n (%)		
BRCA1	29 (32)	16 (26)
BRCA2	59 (64)	45 (73)
Beides	1 (1)	0 (0)
fehlend ^g	3 (3)	1 (2)
ECOG-PS, n (%)		
0	65 (71)	38 (61)
1	25 (27)	23 (37)
fehlend	2 (2)	1 (2)
Vorherige Chemotherapie, n (%)		
FOLFIRINOX	79 (86)	50 (81)
Gemcitabin / Cisplatin	2 (2)	3 (5)
andere	10 (11)	8 (13)
fehlend	1 (1)	1 (2)
Dauer der Erstlinienbehandlung vor Randomisierung [Monate], n (%)		
≤ 6 Monate	61 (66)	40 (65)
> 6 Monate	30 (33)	21 (34)
fehlend	1 (1)	1 (2)
Bestes Ansprechen auf Erstlinienbehandlung, n (%)		
stabiler Erkrankungszustand	45 (49)	31 (50)
partielles/vollständiges Ansprechen	46 (50)	30 (48)
fehlend	1 (1)	1 (2)
Behandlungsabbruch, n (%)	60 (65,2 ^d)	53 (85,5 ^d)
Studienabbruch, n (%)	43 (46,7 ^d)	35 (56,5 ^d)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Olaparib N ^a = 92	Placebo N ^a = 62
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b. Alle Angaben beziehen sich auf den Beginn der Studie POLO. c. beinhaltet „Schwarz oder afroamerikanisch“, „Asiatisch“, „Indianische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas“ und „Andere“ d. eigene Berechnung e. Der M0-Status zu Studienbeginn ist auf die Wirkung der Erstlinienchemotherapie zurückzuführen. f. Der gBRCA-Mutationsstatus wurde vor Randomisierung mittels eines zentralen Testverfahrens mit dem Myriad BRACAnalysis CDx Test [8] bestimmt. g. 4 Patientinnen und Patienten gaben keine Blutprobe zur zentralen Testung mit dem Myriad BRACAnalysis CDx Test ab, jedoch konnte anhand vorhandener lokaler Testergebnisse ein gBRCA2-Mutationsstatus festgestellt werden. Davon waren 2 Testergebnisse zu einem früheren Zeitpunkt ebenfalls von Myriad ermittelt worden. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; gBRCA: Keimbahnmutation des Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gens; MW: Mittelwert; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Die Charakteristika der eingeschlossenen Studienpopulation sind zwischen den beiden Behandlungsarmen überwiegend vergleichbar. Durchschnittlich waren die Patientinnen und Patienten etwa 57 Jahre alt und hauptsächlich kaukasischer Abstammung (92 %). Die Studienpopulation wies zu 29 % eine gBRCA1- und zu 2 Drittel eine gBRCA2-Mutation auf. Vor Einschluss in die Studie POLO wurden 84 % der Patientinnen und Patienten in der Erstlinie mit dem FOLFIRINOX Regime behandelt. Ca. 2 Drittel der Studienpopulation wurde ≤ 6 Monate mit der Erstlinienchemotherapie behandelt. Während der Erstlinienchemotherapie erzielte ca. 50 % der Studienpopulation ein partielles bzw. vollständiges Ansprechen und ca. 50 % einen stabilen Erkrankungszustand als bestes Ansprechen auf die platinhaltige Chemotherapie.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Tabelle 10 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo

Studie	Olaparib	Placebo
Dauer Studienphase	N ^a = 92	N ^a = 62
Endpunktkategorie		
POLO		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	5,98 [0,8; 45,3] ^b	3,71 [0,1; 30,1] ^b
Beobachtungsdauer ^c [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	12,09 [0,3; 45,3]	11,07 [0,3; 45,7]
Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30, EQ-5D		
Median [Min; Max]	6,08 [0; 45,3]	4,45 [0; 30,1]
EORTC QLQ-PAN26		
Median [Min; Max]	6,18 [0; 45,3]	4,45 [0; 30,1]
Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	6,51 [1,1; 45,3]	4,70 [0,3; 30,1]
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b. eigene Berechnung c. pU macht keine Angaben zur Bestimmung der Beobachtungsdauer EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Studie POLO war die mediane Behandlungsdauer im Olaparib-Arm etwas mehr als 2 Monate länger als im Placeboarm (ca. 6 Monate vs. 3,7 Monate). Diese Differenz resultiert maßgeblich aus der früheren Krankheitsprogression und dem anschließenden Therapieabbruch im Placeboarm.

Da die Beobachtungsdauer für die Endpunkte der Kategorie Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen an die Behandlungsdauer mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage nach Behandlungsende) geknüpft ist, sind die Beobachtungsdauern im Olaparib-Arm jeweils länger als im Placeboarm.

Folgetherapien

In der Studie POLO oblag jegliche Entscheidung über Folgetherapien nach Beendigung der Studienmedikation dem Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers. Gemäß Studienprotokoll war die Wiederaufnahme einer platinhaltigen Chemotherapie nach Krankheitsprogression für die meisten Patientinnen und Patienten zu erwarten.

Zum vorliegenden Datenschnitt hatten im Olaparib-Arm ca. 49 % und im Placeboarm ca. 74 % der Patientinnen und Patienten eine 1. Folgetherapie erhalten (siehe Anhang B). Als häufigste

1. Folgetherapie erhielten Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen FOLFIRINOX (ca. 47 % im Olaparib-Arm und ca. 35 % im Placeboarm). Bereits eine 2. Folgetherapie erhielten zum vorliegenden Datenschnitt im Olaparib-Arm ca. 28 % und im Placeboarm ca. 44 % der Studienteilnehmer. Dabei zeigen sich Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Im Olaparib-Arm wurde Gemcitabin / Paclitaxel als häufigste 2. Folgetherapie verabreicht (ca. 39 %) und im Placeboarm wurden neben dem FOLFIRINOX Regime (ca. 11 %) weitere ähnliche Therapieregime, wie z. B. das FOLFIRI Regime (ca. 15 %) eingesetzt.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
POLO	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie POLO als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt, dass die deutschen und europäischen Leitlinien keine Empfehlung zur Erhaltungstherapie bei Patienten in der Zielpopulation geben [10-12] und somit kein etablierter Behandlungsstandard für diese Therapiesituation in europäischen Zentren vorliege.

Der pU schlussfolgert, die Ergebnisse der Studie POLO seien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie erfülle, die Dosierung von Olaparib der aktuell gültigen Fachinformation entspreche, überwiegend Patienten kaukasischer Abstammung eingeschlossen wurden und ca. 84 % der Patienten vor Studieneinschluss entsprechend dem deutschen und europäischen Empfehlungsstandard [10-12] eine platinhaltige Erstlinienchemotherapie nach dem FOLFIRINOX Regime erhalten habe. Der pU verweist darauf, dass Männer und Frauen gleich häufig vom Pankreaskarzinom betroffen seien [11,15,16] und dass sich dieses Geschlechterverhältnis in der Studie POLO widerspiegele. Darüber hinaus beschreibt der pU, dass gBRCA2-Mutationen bei Patienten mit

Pankreaskarzinom 3-mal häufiger vorkommen als gBRCA1-Mutationen [17] und das auch in der Studie POLO gBRCA2-Mutationen häufiger vorgekommen seien.

Anhand von Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts (RKI) zeigt der pU auf, dass das mediane Erkrankungsalter der Studienpopulation (57 Jahre) deutlich jünger ist als das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland (Männer / Frauen: 72 / 76 Jahre) [15] und erläutert, dass diese Diskrepanz auf die Selektion von Patientinnen und Patienten mit einer gBRCA-Mutation zurückzuführen sei.

Abschließend verweist der pU darauf, dass die Studie POLO entsprechend den Vorgaben der International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) / Good clinical Practice (GCP) durchgeführt wurde.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik, erhoben mit den Symptomskalen der Instrumente European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30) und EORTC Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module (QLQ-PAN26)
 - Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mit dem globalen Gesundheitsstatus und den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie den Skalen des EORTC QLQ-PAN26
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - myelodysplastisches Syndrom (bevorzugter Begriff [PT], UE)

- akute myeloische Leukämie (PT, UE)
- Pneumonitis (PT, UE)
- gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo

Studie	Endpunkte													
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Symptomatik (EORTC QLQ-PAN26)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-PAN26)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Myelodysplastisches Syndrom (PT, UE)	Akute myeloische Leukämie (PT, UE)	Pneumonitis (PT, UE)	Appetit vermindert (PT, UE)	
POLO	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	

a. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Anmerkungen zu Analysen der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität: Für die Endpunkte erhoben mit den Symptom- bzw. Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PAN26 legt der pU Responderanalysen bis zu einer bestätigten Verschlechterung um 10 Punkte vor. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [18,19] 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. Die vom pU vorgelegten Responderanalysen werden dennoch für die Nutzenbewertung

herangezogen, da in der spezifischen Situation des EORTC die Auswertung mit einer Responseschwelle von 10 Punkten als hinreichende Annäherung an eine Auswertung mit einer 15 %-Schwelle (15 Punkte) betrachtet wird. Eine Erläuterung findet sich in der Nutzenbewertung A20-97 [20].

- Gesundheitszustand: Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde mit der VAS des EQ-5D erhoben. Die Responderanalysen werden für die Dossierbewertung nicht herangezogen, da die verwendeten Responsekriterien (7 bzw. 10 Punkte) weder prädefiniert mindestens 15 % noch post hoc genau 15 % der Skalenspannweite entsprechen. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die stetigen Analysen (Mixed Model for repeated Measurements [MMRM]) zur mittleren Änderung bis Zyklus 6 herangezogen. Die vom pU herangezogenen Responderanalysen sind in Anhang D ergänzend dargestellt.

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo

Studie	Studienbene	Endpunkte												
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Symptomatik (EORTC QLQ-PAN26)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-PAN26)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Myelodysplastisches Syndrom (PT, UE)	Akute myeloische Leukämie (PT, UE)	Pneumonitis (PT, UE)	Appetit vermindert (PT, UE)
POLO	N	N	H ^{b, c}	H ^{b, c}	H ^b	H ^{b, c}	H ^{b, c}	H ^c	H ^c	N ^d	H ^c	H ^c	H ^c	H ^c
a. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 b. im Studienverlauf stark abnehmende Rückläufe, welche sich zwischen den Behandlungsarmen deutlich unterscheiden (> 10 %-Punkte) c. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen; unterschiedlich lange Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsgruppen d. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UEs von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; H: hoch; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala														

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesamtüberleben wird in Übereinstimmung mit dem pU als niedrig eingestuft.

Aufgrund der stark abnehmenden Rückläufe der Fragebogen zu den patientenberichteten Endpunkten sowie unterschiedlich langen Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsgruppen (aus potenziell informativen Gründen) wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität als hoch bewertet. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte als niedrig einstuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie zu den spezifischen UEs wird ebenfalls hoch eingestuft, da diese Endpunkte aus potenziell informativen Gründen unvollständig beobachtet wurden (maßgeblich gesteuert durch den Beobachtungsabbruch nach Krankheitsprogression). Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar. Diese Einschätzung des Verzerrungspotenzials zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen weicht von der des pU ab, der das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als niedrig einstuft.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Olaparib mit Placebo bei Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom und gBRCA1/2-Mutation, deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen platinhaltigen Erstlinienchemotherapie nicht progredient war, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs sind in Anhang A dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven zu Ereigniszeitanalysen sind in Anhang C dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie 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 (%)	
POLO					
Mortalität					
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					
Symptomatik					
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ^b)					
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 ^b)					
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

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie 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 (%)	
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
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen; Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ^c)					
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)					
Zufriedenheit mit der medizinischen Versorgung ^c	88	n. e. 26 (29,5)	57	n. e. 10 (17,5)	1,43 [0,72; 2,84]; 0,303
Sexualität ^c	84	n. e. 17 (20,2)	56	n. e. 8 (14,3)	1,21 [0,53; 2,73]; 0,654
Körperbild ^b	88	n. e. 19 (21,6)	57	n. e. 9 (15,8)	1,17 [0,54; 2,55]; 0,687
Zukunftssorgen ^b	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 ^b	88	26,9 [21,2; n. e.] 22 (25,0)	56	n. e. 6 (10,7)	1,78 [0,81; 3,93]; 0,153

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie 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 (%)	
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	91	0,2 [0,1; 0,3] 87 (95,6)	60	0,3 [0,1; 0,3] 56 (93,3)	-
SUEs	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 UEs ^d	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
Abbruch wegen UEs	91	n. e. 5 (5,5)	60	n. e. 1 (1,7)	2,29 [0,41; 12,64]; 0,342
myelodysplastisches Syndrom ^e (PT, UE)			keine verwertbaren Daten		
akute myeloische Leukämie ^e (PT, UE)			keine verwertbaren Daten		
Pneumonitis ^e (PT, UE)			keine verwertbaren Daten		
Appetit vermindert (PT, UE)	91	n. e. 23 (25,3)	60	n. e. 4 (6,7)	2,93 [1,36; 6,32]; 0,006
<p>a. HR und KI: Log-Rank-Teststatistik; p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils ohne Stratifizierung</p> <p>b. 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.</p> <p>c. 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.</p> <p>d. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>e. In Modul 4 A gibt der pU für MDS / AML und Pneumonitis an, Auswertungen auf Basis der UEs von besonderem Interesse vorzulegen, wobei er sich jedoch nicht zu der jeweiligen Operationalisierung äußert. Aus den vom pU vorgelegten Auswertungen zur Pneumonitis geht hervor, dass 1 Patient im Olaparib-Arm und kein Patient im Placeboarm ein solches Ereignis hatte. Ereignisse zu MDS / AML sind in beiden Studienarmen nicht aufgetreten.</p> <p>AML: akute myeloische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MDS: myelodysplastisches Syndrom; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; 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; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo

Studie	Olaparib			Placebo			Olaparib vs. Placebo MD [95 %-KI]; p-Wert ^{b, c}
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung bis Zyklus 6 MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung bis Zyklus 6 MW (SE) ^b	
POLO							
Morbidity							
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS ^d	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
a. 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. b. MMRM-Modell adjustiert bezüglich Behandlung, Visite und Wert zu Studienbeginn, sowie Interaktionsterme für Behandlung und Visite, Wert zu Studienbeginn und Visite. c. Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der Änderungen von Studienbeginn bis zu Zyklus 6 dar. d. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.							
EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: visuelle Analogskala							

Auf Basis der verfügbaren Daten können aufgrund der eingeschränkten Aussagesicherheit der Studie POLO für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidity

Bei den Endpunkten der Kategorie Morbidity nimmt der pU keine endpunktspezifische Ableitung des Zusatznutzens vor, sondern schätzt den Zusatznutzen über alle Endpunkte hinweg als nicht belegt ein. Daher wird nachfolgend auf die Beschreibung der endpunktspezifischen Einschätzung des pU verzichtet.

Symptomatik

EORTC QLQ-C30

Übelkeit und Erbrechen

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö

Für die Endpunkte Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

EORTC QLQ-PAN26

Pankreatische Schmerzen, Verdauungseinschränkungen, veränderte Stuhlgewohnheiten, hepatische Symptome, Blähgefühl, Verdauungsstörung, Flatulenz, Gewichtsverlust, Muskelschwäche an Armen und Beinen, Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen, Mundtrockenheit, veränderter Geschmackssinn

Für die Endpunkte pankreatische Schmerzen, Verdauungseinschränkungen, veränderte Stuhlgewohnheiten, hepatische Symptome, Blähgefühl, Verdauungsstörung, Flatulenz, Gewichtsverlust, Muskelschwäche an Armen und Beinen, Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen, Mundtrockenheit und veränderter Geschmackssinn zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS zeigt sich bis einschließlich Zyklus 6 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität nimmt der pU keine endpunktspezifische Ableitung des Zusatznutzens vor, sondern leitet über alle Endpunkte hinweg einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ab. Daher wird nachfolgend auf die Beschreibung der endpunktspezifischen Einschätzung des pU verzichtet.

EORTC QLQ-C30

Globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Physische Funktion

Für den Endpunkt physische Funktion zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor (siehe Abschnitt 2.4.4). Es ergibt sich dadurch für den Endpunkt physische Funktion bei Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

EORTC QLQ-PAN26

Zufriedenheit mit der medizinischen Versorgung, Sexualität, Körperbild, Zukunftssorgen, Einschränkung in der Planung von Aktivitäten

Für die Endpunkte Zufriedenheit mit der medizinischen Versorgung, Sexualität, Körperbild, Zukunftssorgen und Einschränkung in der Planung von Aktivitäten zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Nebenwirkungen

Bei den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen nimmt der pU keine endpunktspezifische Ableitung des Zusatznutzens vor, sondern schätzt den Zusatznutzen über alle UE-Endpunkte hinweg als nicht belegt ein. Der pU berücksichtigt zudem keine spezifischen UE-Endpunkte für die Ableitung des Zusatznutzens. Daher wird nachfolgend auf die Beschreibung der endpunktspezifischen Einschätzung des pU verzichtet.

UE, die ohne Zweifel auf eine Progression der Grunderkrankung zurück zu führen sind, sollten laut Studienprotokoll nicht als UE gemeldet werden.

SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Olaparib

im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Myelodysplastisches Syndrom (PT, UE), akute myeloische Leukämie (PT, UE) und Pneumonitis (PT, UE)

Für die spezifischen UEs myelodysplastisches Syndrom (PT, UE), akute myeloische Leukämie (PT, UE) und Pneumonitis (PT, UE) liegen in Modul 4 A keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Appetit vermindert (PT, UE)

Für den Endpunkt Appetit vermindert (PT, UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Bewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 16 fasst die Subgruppenergebnisse zum Vergleich von Olaparib mit Placebo zusammen. Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in Anhang C.5 dargestellt.

Tabelle 16: Subgruppen (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo

Studie	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] ^a	p-Wert ^a
POLO						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen; Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ^b)						
Physische Funktion						
Alter						
< 65 Jahre	61	n. e. 10 (16,4)	47	n. e. 9 (19,1)	0,76 [0,31; 1,91]	0,551
≥ 65 Jahre	28	n. e. 12 (42,9)	11	n. e. 1 (9,1)	5,65 [1,11; 102,84]	0,034
Gesamt					Interaktion:	0,037 ^c
a. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazard-Modell; unstratifiziert b. 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. c. Likelihood-Ratio-Test aus Cox-Proportional-Hazards-Modell mit entsprechendem Interaktionsterm; unstratifiziert EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)

Physische Funktion

Für den Endpunkt physische Funktion (erhoben mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30) liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor.

Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren

Nutzen oder Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein geringeren Nutzen oder Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [18].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und den Nebenwirkungen

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Übelkeit und Erbrechen (Symptomskala des EORTC QLQ-C30)

In Modul 4 A liegen keine Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen, erhoben mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, vor. Daher wird dieser Endpunkt der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome zugeordnet.

Appetit vermindert (PT, UEs)

Aus den Angaben in Modul 4 A geht hervor, dass die Mehrheit der Ereignisse bei dem Endpunkt Appetit vermindert (PT, UE) nicht schwerwiegend oder nicht schwer (CTCAE-Grad < 3) war. Daher wird das spezifische UE Appetit vermindert der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Olaparib vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Olaparib vs. Placebo Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. mittlere Änderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median: 18,9 vs. 18,1 Monate HR: 0,91 [0,56; 1,46]; p = 0,683	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Symptomatik		
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen		
Fatigue	Median: 12,0 vs. n. e. Monate HR: 1,36 [0,79; 2,36]; p = 0,267	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	Median: n. e. vs. n. e. HR: 2,60 [1,42; 4,77]; HR: 0,38 [0,21; 0,70] ^c ; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
Schmerzen	Median: 7,4 vs. 4,6 Monate HR: 0,69 [0,42; 1,13]; p = 0,144	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,54 [0,70; 3,39]; p = 0,284	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	Median: n. e. vs. 12,1 Monate HR: 0,73 [0,38; 1,42]; p = 0,351	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,74 [0,89; 3,40]; p = 0,103	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	Median: n. e. vs. 20,3 Monate HR: 1,77 [0,87; 3,59]; p = 0,112	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	Median: 30,4 vs. n. e. Monate HR: 1,10 [0,42; 2,90]; p = 0,840	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Olaparib vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Olaparib vs. Placebo Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. mittlere Änderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
EORTC QLQ-PAN26 Symptomskalen		
pankreatische Schmerzen	Median: 13,0 vs. 6,0 Monate HR: 0,70 [0,40; 1,23]; p = 0,214	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verdauungs- einschränkungen	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,32 [0,68; 2,58]; p = 0,413	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
veränderte Stuhlgewohnheiten	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,43 [0,63; 3,26]; p = 0,391	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
hepatische Symptome	Median: 22,1 vs. n. e. Monate HR: 0,82 [0,37; 1,84]; p = 0,628	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Blähgefühl	Median: 15,7 vs. 12,1 Monate HR: 0,91 [0,50; 1,66]; p = 0,760	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verdauungsstörung	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,03 [0,48; 2,21]; p = 0,946	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Flatulenz	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,29 [0,63; 2,66]; p = 0,483	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gewichtsverlust	Median: n. e. vs. n. e. HR: 2,11 [0,76; 5,85]; p = 0,153	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Muskelschwäche an Armen und Beinen	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,59 [0,73; 3,50]; p = 0,245	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,47 [0,68; 3,17]; p = 0,325	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Mundtrockenheit	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,55 [0,24; 1,25]; p = 0,154	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
veränderter Geschmackssinn	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,37 [0,39; 4,82]; p = 0,624	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Olaparib vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Olaparib vs. Placebo Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. mittlere Änderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Gesundheitszustand		
EQ-5D VAS	MW: -0,65 vs. -1,01 MD: 0,37 [-3,23; 3,96]; p = 0,840	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen		
globaler Gesundheitsstatus	Median: 34,3 vs. n. e. Monate HR: 0,66 [0,35; 1,24]; p = 0,199	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
physische Funktion		
Alter		
< 65 Jahre	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,76 [0,31; 1,91]; p = 0,551	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
≥ 65 Jahre	Median: n. e. vs. n. e. HR: 5,65 [1,11; 102,84]; HR: 0,18 [0,01; 0,901] ^c ; p = 0,034 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
Rollenfunktion	Median: 19,4 vs. n. e. Monate HR: 1,16 [0,64; 2,09]; p = 0,631	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,97 [0,49; 1,89]; p = 0,921	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	Median: 16,6 vs. 8,3 Monate HR: 0,66 [0,35; 1,26]; p = 0,204	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	Median: 26,9 vs. n. e. Monate HR: 1,52 [0,75; 3,06]; p = 0,241	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-PAN26		
Zufriedenheit mit der medizinischen Versorgung	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,43 [0,72; 2,84]; p = 0,303	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Sexualität	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,21 [0,53; 2,73]; p = 0,654	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Olaparib vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Olaparib vs. Placebo Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. mittlere Änderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Körperbild	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,17 [0,54; 2,55]; p = 0,687	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Zukunftssorgen	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,42 [0,54; 3,76]; p = 0,477	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Einschränkungen in der Planung von Aktivitäten	Median: 26,9 vs. n. e. Monate HR: 1,78 [0,81; 3,93]; p = 0,153	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	Median: 38,7 vs. n. e. Monate HR: 1,24 [0,58; 2,65]; p = 0,582	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Median: 11,9 vs. 19,4 Monate HR: 1,38 [0,77; 2,48]; p = 0,280	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	Median: n. e. vs. n. e. HR: 2,29 [0,41; 12,64]; p = 0,342	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
myelodysplastisches Syndrom (UE)	keine verwertbaren Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
akute myeloische Leukämie (UE)	keine verwertbaren Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Pneumonitis (UE)	keine verwertbaren Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Appetit vermindert (UE)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 2,93 [1,36; 6,32]; HR: 0,34 [0,16; 0,74] ^c ; p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; 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; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten

Positive Effekte	Negative Effekte
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen ■ Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30): Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: beträchtlich
–	gesundheitsbezogene Lebensqualität ■ physische Funktion (EORTC QLQ-C30) □ Alter (≥ 65 Jahre) Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ■ Appetit vermindert: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30	

In der Gesamtschau zeigen sich ausschließlich negative Effekte für Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt und einem bis zu beträchtlichem Ausmaß.

Zusammenfassend ergibt sich in der Erhaltungstherapie von erwachsenen 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, ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Olaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: Olaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erhaltungstherapie von erwachsenen 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	beobachtendes Abwarten ^b	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen ^c
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Erstlinienchemotherapie abgeschlossen bzw. zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung für Olaparib eine Fortführung der Erstlinienchemotherapie nicht indiziert ist. c. In die Studie POLO wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; gBRCA: Keimbahnmutation des Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gens</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung Pankreaskarzinom nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU in Übereinstimmung mit dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet der Fachinformation von Olaparib [9] als 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 Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass sich die Prognose von Patientinnen und Patienten mit einem Pankreaskarzinom während der letzten Jahrzehnte kaum gebessert hat. Es bestehe somit ein hoher Bedarf an neuen, effektiven, aber auch verträglicheren Behandlungsmöglichkeiten für eine Erhaltungstherapie. Deren Ziel sollte sein, die Notwendigkeit folgender zytotoxischer Chemotherapien hinauszuzögern.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 20 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 20: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	für das Jahr 2021 prognostizierte Inzidenz des Pankreaskarzinoms	-	20 495
2	Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas	94	19 265
3	Patientinnen und Patienten mit Metastasierung	51	9825
4	Patientinnen und Patienten mit platinhaltiger Erstlinien-Chemotherapie	26	2555
5	Patientinnen und Patienten ohne Progression unter platinhaltiger Erstlinien-Chemotherapie	66	1686
6	auf gBRCA-Mutation getestete Patientinnen und Patienten	20–25	337–421
7	Patientinnen und Patienten mit einer gBRCA1/2-Mutation	6,4	22–27
8	Patientinnen und Patienten in der GKV	87,9	19–24

gBRCA1/2: Keimbahnmutation des Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gens 1/2; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: für das Jahr 2021 prognostizierte Inzidenz des Pankreaskarzinoms

Der pU entnimmt einer Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im RKI die rohen Raten zur Inzidenz des Pankreaskarzinoms (Diagnosecode C25 [Bösartige Neubildung des Pankreas in den Jahren 2007 bis 2016] gemäß Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10]) [16]. Der pU gibt an, dass anhand dieser Daten mittels linearer Regression unter Annahme eines gleichbleibenden Trends die Inzidenzraten bis zum Jahr 2026 extrapoliert wurden. Für das Jahr 2021 multipliziert der pU die zugehörigen extrapolierten Inzidenzraten (23,48 je 100 000 Frauen und 25,65 je 100 000 Männer) mit den für den 31.12.2021 prognostizierten Bevölkerungszahlen des statistischen Bundesamtes. Sie basieren auf Ergebnissen der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung zum 31.12.2018 (Variante G1L2W2) [21].

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas

Der pU zieht eine Publikation von Hermann & Kraywinkel [22] heran, in der basierend auf Daten der epidemiologischen Krebsregister, die im ZfKD zusammengeführt werden, die Anteilswerte je histologischer Form des Pankreaskarzinoms für die Jahre 2013 bis 2015 angegeben sind. Dieser Publikation entnimmt der pU für neuroendokrine Tumoren einen Anteilswert von etwa 6 %. Für die verbleibenden 94 % geht der pU davon aus, dass unter ihnen die Adenokarzinome überwiegen. Er veranschlagt den letztgenannten Anteilswert für Adenokarzinome und multipliziert ihn mit dem Ergebnis aus Schritt 1.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit Metastasierung

Der pU zieht den Bericht „Krebs in Deutschland für 2015/2016“ vom RKI und der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) [15] heran. Dem Bericht entnimmt der pU, dass 50 % der Frauen und 52 % der Männer bei Erstdiagnose in den Jahren 2015-2016 das Stadium IV gemäß Union for International Cancer Control (UICC) aufwiesen. Der pU multipliziert den Mittelwert der Anteilswerte (51 %) mit dem Ergebnis aus Schritt 2.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit platinhaltiger Erstlinien-Chemotherapie

Der pU zitiert eine Quelle, bei der es sich seinen Angaben zufolge um Ergebnisse einer Datenerhebung mittels der Software oncotrace handelt. Die Datengrundlage bildeten anonymisierte, in den teilnehmenden Zentren dokumentierte Behandlungsdaten im Zeitraum 01.04.2017 bis 30.09.2019. Laut pU lag – basierend auf Verordnungsdaten zu 894 Deutschen mit Pankreaskarzinom und palliativer Erstlinienbehandlung – der Anteil der platinhaltigen Erstlinien-Chemotherapien bei 26 %. Der pU multipliziert diesen Anteilswert mit dem Ergebnis aus Schritt 3.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten ohne Progression unter platinhaltiger Erstlinien-Chemotherapie

Der pU zieht eine Publikation von Conroy et al. [14] heran, in der Ergebnisse der ACCORD-11-Studie berichtet werden. Dabei handelt es sich um eine randomisierte Studie, in die zwischen

Dezember 2005 und Oktober 2009 in Frankreich 342 Erwachsene mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas eingeschlossen wurden und die bei Studieneinschluss noch keine vorige Chemotherapie erhalten hatten. Für die 171 Patientinnen und Patienten des FOLFIRINOX-Arms leitet der pU aus einer Kaplan-Meier-Kurve ab, dass nach 4-monatiger Behandlung ca. 66 % der Patientinnen und Patienten noch unter Risiko für das Ereignis der Progression standen. Der pU multipliziert diesen Anteilswert mit dem Ergebnis aus Schritt 4.

Schritt 6: auf gBRCA-Mutation getestete Patientinnen und Patienten

Der pU nimmt an, dass im Jahr 2021 eine Testung auf das Vorliegen einer gBRCA-Mutation bei 20 % bis 25 % der Patientinnen und Patienten erfolgen wird. Diese Anteilswerte multipliziert der pU mit dem Ergebnis aus Schritt 5.

Schritt 7: Patientinnen und Patienten mit einer gBRCA1/2-Mutation

Der pU zitiert eine Quelle [23], bei der es sich seinen Angaben zufolge um Zusatzauswertungen zur POLO-Studie (Zulassungsstudie im vorliegenden Anwendungsgebiet) handelt. Demnach habe zum Zeitpunkt des Screenings bei 25 von 391 (6,4 %) deutschen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas eine gBRCA1/2-Mutation vorgelegen. Der pU multipliziert diesen Anteilswert mit dem Ergebnis aus Schritt 6.

Schritt 8: Patientinnen und Patienten in der GKV

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,9 % [24,25] gibt der pU eine Anzahl von 19 bis 24 Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas ohne Progression unter platinhaltiger Erstlinien-Chemotherapie mit Testung auf eine und Vorliegen einer gBRCA1/2-Mutation in der GKV an.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Jedoch liegen bei einzelnen Schritten hauptsächlich Unterschätzungen oder Unsicherheiten vor, die im Folgenden dargestellt und anschließend in der Gesamtschau bewertet werden.

Zu Schritt 1

Durch das Heranziehen der Inzidenz sind Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, die vor mehr als 1 Jahr an einem Pankreaskarzinom erkrankt sind und nach Fortschreiten der Erkrankung nun – bezogen auf das metastasierte Stadium – eine platinhaltige Erstlinien-Chemotherapie erhalten haben. Der pU gibt selbst auf Basis einer von ihm geschätzten 5-Jahres-Prävalenz eine Anzahl von 29 bis 36 Patientinnen und Patienten im Jahr 2021 in der Zielpopulation (vor GKV-Anteil) an.

Zu Schritt 2

Der pU sieht den von ihm für das Adenokarzinom veranschlagten Anteilswert von 94 % dadurch gestützt, dass in weiteren Quellen ein Anteilswert von (über) 95 % an allen Pankreaskarzinomen angegeben ist [10-12]. Jedoch ist unklar, auf welchen Daten der in diesen Quellen

genannte Anteilswert basiert. Der Publikation von Hermann & Kraywinkel [22] sind Anteilswerte für duktales Adenokarzinome und unspezifische / sonstige Adenokarzinome zu entnehmen, die in der Summe bei 72,2 % (Frauen) bzw. 75,2 % (Männer) liegen.

Zu Schritt 4

Der vom pU für die platinhaltige Erstlinien-Chemotherapie veranschlagte Anteilswert von 26 % bezieht sich laut pU ausschließlich auf Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinien-Chemotherapie erhalten haben. Bei diesem Vorgehen bleibt unberücksichtigt, dass nicht alle Patientinnen und Patienten eine Erstlinienchemotherapie erhalten, beispielsweise aufgrund eines schlechten Allgemeinzustands. Der pU sieht die dadurch bedingte Unsicherheit als vernachlässigbar an, da seiner Darstellung nach Schätzwerte von Experten nahelegen, dass 95 % der in Kliniken behandelten Patientinnen und Patienten mit einem metastasierten Adenokarzinom des Pankreas eine Erstlinien-Chemotherapie erhielten. Hierzu fehlen allerdings jegliche weitere Informationen.

Zu Schritt 5

Die Übertragbarkeit des Anteilswerts von 66 % für die Progressionsfreiheit unter platinhaltiger Erstlinien-Chemotherapie auf den deutschen Versorgungskontext ist unklar. Der Anteilswert kann in Abhängigkeit des platinhaltigen Behandlungsregimes und / oder der Patientencharakteristika abweichen. Beispielsweise ist einer Publikation von Stein et al. [26] für eine von November 2011 bis Januar 2014 in den USA durchgeführte Studie ein höherer Anteilswert zu entnehmen. In dieser Studie wurden 37 Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom mit einem modifizierten FOLFIRINOX-Regime behandelt. Es ist unklar, ob die Abweichung des Anteilswerts durch das modifizierte Regime und / oder durch Unterschiede in den Patientencharakteristika – z. B. bei der Verteilung auf ECOG-PS-Stadien – bedingt ist.

Zu Schritt 6

Eine Testrate ist nicht zu veranschlagen, da die GKV-Zielpopulation auch Patientinnen und Patienten umfasst, deren vorhandene gBRCA1/2-Mutation **bisher** noch nicht nachgewiesen wurde.

Zu Schritt 7

Der für die gBRCA1/2-Mutation veranschlagte Anteilswert von 6,4 % bezieht sich laut pU auf Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas – ohne Einschränkung auf Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen platinhaltigen Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war. Es ist unklar, ob der Anteilswert auf die letztgenannten Patientinnen und Patienten übertragbar ist. Da eine gBRCA-Mutation mit veränderter Prognose einhergehen kann [27-29], kann auch der Anteilswert für Patientinnen und Patienten abweichen, deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen platinhaltigen Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war.

Gesamtschau

Zwar bestehen in mehreren Schritten Unsicherheiten. Jedoch ist insbesondere in Anbetracht der nicht zu veranschlagenden Testrate (Schritt 6) und – wenn auch mit geringerem Einfluss – der Inzidenz statt Prävalenz (Schritt 1) die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unterschätzt.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht für die kommenden 5 Jahre zunächst nicht von einer signifikanten Änderung der Trends der vorangegangenen 5 Jahre aus.

Für die Zielpopulation nimmt der pU eine schrittweise Steigerung der BRCA1/2-Testrate von 20 % bis 25 % im Jahr 2021 auf 55 % im Jahr 2026 an. Der pU geht von einer entsprechenden Steigerung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation aus. Es ist zu beachten, dass eine Testrate nicht zu veranschlagen ist, da die Zielpopulation auch Patientinnen und Patienten umfasst, deren vorhandene gBRCA1/2-Mutation **bisher** noch nicht nachgewiesen wurde.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 21 in Verbindung mit Tabelle 22.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten benannt. Der pU gibt an, dass dafür die Anzahl der Behandlungen, der Verbrauch, die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nach Bedarf / patientenindividuell anfallen bzw. nicht bezifferbar sind. Dies ist plausibel. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen der Fachinformation [9].

Da in der Fachinformation [9] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation [9].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Olaparib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2020 wieder.

Die Arzneimittelkosten enthalten den vorübergehend abgesenkten und bis zum 31.12.2020 befristeten Mehrwertsteuersatz von 16 % (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz [30]).

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt für Olaparib zusätzliche Kosten für die Erstellung eines großen Blutbilds. Da es sich dabei um eine in der Fachinformation [9] lediglich empfohlene Leistung handelt, die entsprechend nicht zwingend notwendig ist, sind keine zugehörigen Kosten zu veranschlagen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Für Olaparib ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 67 335,29 €. Sie bestehen aus den Arzneimittelkosten sowie Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen und sind – trotz der nicht zu veranschlagenden Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (siehe Abschnitt 3.2.4) – in der Größenordnung plausibel.

Für beobachtendes Abwarten sind die Jahrestherapiekosten laut pU nicht bezifferbar. Dies ist plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass eine genaue Spezifizierung der Versorgungsanteile zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht abgeleitet werden kann. Laut pU brachen in der POLO-Studie 5 Patientinnen bzw. Patienten (5,5 %) im Olaparib-Arm die Behandlung aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen ab. Der pU geht davon aus, dass der Großteil der Patientinnen und Patienten im ambulanten Sektor versorgt wird.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Olaparib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Olaparib 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 platinhaltigen Behandlung im Rahmen einer Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 21 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 21: Olaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erhaltungstherapie von erwachsenen 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	beobachtendes Abwarten ^b	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen ^c
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Erstlinienchemotherapie abgeschlossen bzw. zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung für Olaparib eine Fortführung der Erstlinienchemotherapie nicht indiziert ist. c. In die Studie POLO wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; gBRCA: Keimbahnmutation des Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gens		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 22: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Olaparib	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 Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war	19–24	Die Angabe stellt in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar: Der pU schränkt die GKV-Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten ein, deren gBRCA-Mutation nachgewiesen wurde. Diese Einschränkung ist nicht vorzunehmen, da die GKV-Zielpopulation auch Patientinnen und Patienten umfasst, deren vorhandene gBRCA1/2-Mutation bisher noch nicht nachgewiesen wurde. Darüber hinaus blieben prävalente Patientinnen und Patienten unberücksichtigt.
a. Angabe des pU gBRCA1/2: Keimbahnmutation des Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gens 1/2; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 23: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
Olaparib	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 Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war	67 320,99	14,30	0	67 335,29	In der Gesamtschau sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten – trotz der nicht zu veranschlagenden Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – in der Größenordnung plausibel.
beobachtendes Abwarten		nicht bezifferbar				Die Angabe ist plausibel.

a. Angaben des pU
 gBRCA1/2: Keimbahnmutation des Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gens 1/2; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Behandlung mit Lynparza sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der mit der Anwendung von onkologischen Arzneimitteln vertraut ist.

Die empfohlene Lynparza-Dosis beträgt 300 mg (zwei 150-mg-Tabletten) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 600 mg.

Es wird empfohlen, die Behandlung bis zur Progression der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortzuführen.

Bei älteren Patienten ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich.

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion beträgt die empfohlene Lynparza-Dosis 200 mg (zwei 100-mg-Tabletten) zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 400 mg).

Lynparza kann Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion ohne Anpassung der Dosierung gegeben werden.

Lynparza wird für die Anwendung bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz nicht empfohlen.

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation A oder B) kann Lynparza ohne Dosisanpassung angewendet werden. Für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation C) wird Lynparza nicht empfohlen,

Gegenanzeigen bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels sowie bei Stillen während der Behandlung und einen Monat nach Einnahme der letzten Dosis.

Patienten sollten die Behandlung mit Lynparza erst beginnen, wenn sie sich von der hämatologischen Toxizität aufgrund einer vorangegangenen Krebstherapie erholt haben. Eine Untersuchung des großen Blutbilds bei Behandlungsbeginn und nachfolgende monatliche Kontrollen werden für die ersten 12 Behandlungsmonate sowie danach in periodischen Abständen empfohlen. Weitere Vorsichtsmaßnahmen und Empfehlungen zum Umgang mit hämatologischer Toxizität sind Abschnitt 4.4 der Fachinformation zu entnehmen.

Wenn MDS und/oder AML während der Therapie mit Lynparza festgestellt werden, wird empfohlen, Lynparza abzusetzen und den Patienten entsprechend zu behandeln.

Bei Auftreten von neuen oder sich verschlechternden Atemwegssymptomen oder wenn ein abnormer Befund beim Thorax-Röntgen festgestellt wird, sollte die Behandlung mit Lynparza unterbrochen und eine unverzügliche Untersuchung eingeleitet werden. Bei einer bestätigten Pneumonitis sollte Lynparza abgesetzt und der Patient entsprechend behandelt werden.

Lynparza sollte während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Therapie kein zuverlässiges Verhütungsmittel verwenden, nicht angewendet werden, da es den Fötus schädigen kann.

Die gleichzeitige Anwendung von Lynparza und starken oder moderaten Cytochrom P450 (CYP)3A-Inhibitoren wird nicht empfohlen. Wenn ein starker oder moderater CYP3A-Inhibitor gleichzeitig angewendet werden muss, sollte die Dosis von Lynparza reduziert werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Lynparza und starken oder moderaten CYP3A-Induktoren wird nicht empfohlen. Die Wirksamkeit von Lynparza kann erheblich reduziert sein.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. AstraZeneca. Olaparib in gBRCA Mutated Pancreatic Cancer Whose Disease Has Not Progressed on First Line Platinum-Based Chemotherapy (POLO) [online]. 2020 [Zugriff: 08.12.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02184195>.
4. AstraZeneca. 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 [online]. [Zugriff: 08.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001589-85.
5. Golan T, Hammel P, Reni M et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. N Engl J Med 2019; 381(4): 317-327. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1903387>.
6. Hammel P, Kindler HL, Reni M et al. Health-related quality of life in patients with a germline BRCA mutation and metastatic pancreatic cancer receiving maintenance olaparib. Ann Oncol 2019; 30(12): 1959-1968. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdz406>.
7. European Medicines Agency. Assessment Report Lynparza (olaparib); Procedure No.: EMEA/H/C/003726/II/0033 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-003726-ii-0033-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
8. Myriad Oncology. BRACAnalysisCDx [online]. [Zugriff: 17.02.2021]. URL: <https://myriad-oncology.com/bracanalysiscdx/>.
9. AstraZeneca. Lynparza 100 mg/- 150 mg Filmtabletten [online]. 2020 [Zugriff: 20.01.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
10. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom. Langversion 1.0, AWMF-Registernummer: 032/0100L [online]. 2013 [Zugriff: 23.09.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0100L_S3_Exokrines_Pankreaskarzinom_21112013-abgelaufen.pdf.

11. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Leitlinie Pankreaskarzinom (ICD-10 C25). Stand: Oktober [online]. 2018 [Zugriff: 23.09.2020]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/pankreaskarzinom/@@guideline/html/index.html>.
12. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015; 26 Suppl 5: v56-68. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv295>.
13. Sohal DPS, Kennedy EB, Cinar P et al. Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol 2020: JCO2001364. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.20.01364>.
14. Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 2011; 364(19): 1817-1825. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1011923>.
15. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2015/2016 [online]. 2019 [Zugriff: 23.09.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf;jsessionid=53D2F8F7B8143F239C214EB45D074A04.1_cid290?__blob=publicationFile.
16. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage - Bauchspeicheldrüse (C25) [online]. 2020 [Zugriff: 23.09.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
17. 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 2015; 33(28): 3124-3129. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2014.59.7401>.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-6-0.pdf.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_DWA-Entwurf-fuer-Version-6-0_V1-0.pdf.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 01.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-97_atezolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
21. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsvorausberechnung bis 2026 BEV-VARIANTE-06 Niedrige Geburtenhäufigkeit (G1L2W2) [online]. 2020. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=12421-0002&sachmerkmal=BEVPR1&sachschluessel=BEV-VARIANTE-06>.

22. Hermann S, Kraywinkel K. Epidemiologie des Pankreaskarzinoms in Deutschland. *Der Onkologe* 2019; 25(8): 647-652.
23. AstraZeneca. Zusatzauswertungen zur POLO-Studie. 2020.
24. Bundesministerium für Gesundheit. Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung 2007 bis 2020. Stand: Juli 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 23.09.2020]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf.
25. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit auf Grundlage des Zensus 2011. Stand: 30. Juni 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 23.09.2020]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
26. Stein SM, James ES, Deng Y 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): 737-743. <https://dx.doi.org/10.1038/bjc.2016.45>.
27. Golan T, Kanji ZS, Epelbaum R et al. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. *Br J Cancer* 2014; 111(6): 1132-1138. <https://dx.doi.org/10.1038/bjc.2014.418>
[10.1038/bjc.2014.418](https://doi.org/10.1038/bjc.2014.418). Epub 2014 Jul 29.
28. Blair AB, Groot VP, Gemenetzis G et al. BRCA1/BRCA2 Germline Mutation Carriers and Sporadic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *J Am Coll Surg* 2018; 226(4): 630-637 e1. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2017.12.021>.
29. Wattenberg MM, Asch D, Yu S et al. Platinum response characteristics of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma and a germline BRCA1, BRCA2 or PALB2 mutation. *Br J Cancer* 2020; 122(3): 333-339. <https://dx.doi.org/10.1038/s41416-019-0582-7>.
30. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). *Bundesgesetzblatt Teil I* 2020; (31): 1512-1516.

Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für Systemorganklassen (SOCs) und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 24: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Olaparib N = 91	Placebo N = 60
POLO		
Gesamtrate UEs	87 (95,6)	56 (93,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	69 (75,8)	38 (63,3)
Übelkeit	41 (45,1)	14 (23,3)
Abdominalschmerz	26 (28,6)	15 (25,0)
Diarrhö	26 (28,6)	9 (15,0)
Erbrechen	18 (19,8)	9 (15,0)
Obstipation	21 (23,1)	6 (10,0)
Schmerzen Oberbauch	6 (6,6)	8 (13,3)
Bauch aufgetrieben	4 (4,4)	6 (10,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	59 (64,8)	28 (46,7)
Ermüdung	41 (45,1)	16 (26,7)
Asthenie	15 (16,5)	5 (8,3)
Fieber	12 (13,2)	5 (8,3)
Erkrankungen des Nervensystems	40 (44,0)	27 (45,0)
Kopfschmerz	6 (6,6)	8 (13,3)
periphere Neuropathie	7 (7,7)	7 (11,7)
Geschmacksstörung	10 (11,0)	3 (5,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	38 (41,8)	24 (40,0)
Rückenschmerzen	17 (18,7)	10 (16,7)
Arthralgie	14 (15,4)	6 (10,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	32 (35,2)	16 (26,7)
Anämie	25 (27,5)	10 (16,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	33 (36,3)	14 (23,3)
Nasopharyngitis	11 (12,1)	2 (3,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	32 (35,2)	12 (20,0)
Appetitverminderung	23 (25,3)	4 (6,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	30 (33,0)	12 (20,0)
Ausschlag	11 (12,1)	2 (3,3)
Untersuchungen	25 (27,5)	13 (21,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	23 (25,3)	7 (11,7)
Dyspnoe	10 (11,0)	3 (5,0)
Psychiatrische Erkrankungen	19 (20,9)	6 (10,0)
Gefäßerkrankungen	10 (11,0)	7 (11,7)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 21.1		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 25: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Olaparib N = 91	Placebo N = 60
SOC^b PT^b		
POLO		
Gesamtrate SUEs	22 (24,2)	9 (15,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (11,0)	3 (5,0)
Erbrechen	1 (1,1)	3 (5,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (6,6)	1 (1,7)
Anaemie	6 (6,6)	0 (0)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 21.1 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 26: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Olaparib N = 91	Placebo N = 60
SOC^b PT^b		
POLO		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE ≥ 3)	36 (39,6)	14 (23,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	14 (15,4)	3 (5,0)
Anämie	10 (11,0)	2 (3,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (7,7)	4 (6,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (4,4)	4 (6,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (6,6)	1 (1,7)
Untersuchungen	7 (7,7)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (5,5)	1 (1,7)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 21.1 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 27: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Olaparib N = 91	Placebo N = 60
POLO		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	5 (5,5)	1 (1,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (2,2)	1 (1,7)
Ermüdung	2 (2,2)	0 (0)
Fieber	0 (0)	1 (1,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (2,2)	0 (0)
Duodenalperforation	1 (1,1)	0 (0)
Erbrechen	1 (1,1)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (1,1)	0 (0)
Proteinurie	1 (1,1)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (1,1)	0 (0)
Appetitverminderung	1 (1,1)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (1,1)	0 (0)
Arthralgie	1 (1,1)	0 (0)
Myalgie	1 (1,1)	0 (0)
a. MedDRA-Version 21.1 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang B Angaben zu Folgetherapien

Tabelle 28: Angaben zu Folgetherapien– RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo (Studie POLO) (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Olaparib N = 92	Placebo N = 62
POLO		
Patientinnen und Patienten mit 1. Folgetherapie ^a	45 (48,9)	46 (74,2)
5-FU / Carboplatin	2 (4,4)	0 (0)
5-FU / Cisplatin	2 (4,4)	0 (0)
Capecitabin / Irinotecan	0 (0)	2 (4,3)
FOLFIRI	5 (11,1)	3 (6,5)
FOLFIRI / Capecitabin	1 (2,2)	1 (2,2)
FOLFIRINOX	21 (46,7)	16 (34,8)
FOLFOX	2 (4,4)	3 (6,5)
Gemcitabin	0 (0)	3 (6,5)
Gemcitabin / Paclitaxel	1 (2,2)	6 (13)
Gemcitabin / Paclitaxel / Cisplatin	0 (0)	1 (2,2)
Gemcitabin / Carboplatin	0 (0)	1 (2,2)
Gemcitabin / Cisplatin	3 (6,7)	6 (13)
Gemox	3 (6,7)	1 (2,2)
Prüfpräparat	1 (2,2)	1 (2,2)
Prüfpräparat / BL-8040 / Pembrolizumab	1 (2,2)	0 (0)
Irinotecan	1 (2,2)	0 (0)
LV5FU2	2 (4,4)	0 (0)
Olaparib	0 (0)	2 (4,3)
Patientinnen und Patienten mit 2. Folgetherapie ^a	26 (28,3)	27 (43,6)
5-FU / Carboplatin	1 (3,8)	0 (0)
5-FU / Cisplatin	0 (0)	1 (3,7)
Paclitaxel	2 (7,7)	1 (3,7)
Paclitaxel / Carboplatin für das Ovarialkarzinom	0 (0)	1 (3,7)
Capecitabin für das Adenokarzinom des Rektums	0 (0)	1 (3,7)
Capecitabin / Mitomycin	0 (0)	1 (3,7)
Cisplatin	1 (3,8)	0 (0)
FOLFIRI	3 (11,5)	4 (14,8)
FOLFIRINOX	2 (7,7)	3 (11,1)
FOLFOX	0 (0)	1 (3,7)
Gemcitabin	1 (3,8)	0 (0)
Gemcitabin / Paclitaxel	10 (38,5)	2 (7,4)
Gemcitabin / Paclitaxel / Cisplatin	1 (3,8)	1 (3,7)
Gemcitabin / Capecitabin	0 (0)	1 (3,7)
Gemcitabin / Carboplatin	0 (0)	1 (3,7)

Tabelle 28: Angaben zu Folgetherapien– RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo (Studie POLO) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Olaparib N = 92	Placebo N = 62
Gemcitabin / Cisplatin	3 (11,5)	1 (3,7)
Gemcitabin / Cisplatin / Veliparib	0 (0)	1 (3,7)
Gemox	0 (0)	1 (3,7)
Prüfpräparat	0 (0)	1 (3,7)
LV5FU2	1 (3,8)	0 (0)
Olaparib	0 (0)	5 (18,5)
Pembrolizumab	1 (3,8)	0 (0)

a. Eigene Berechnung der prozentualen Angaben aller Folgetherapien bezogen auf Patientinnen und Patienten mit 1 bzw. 2 Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation.

5-FU: 5-Fluorouracil; FOLFIRI: 5-FU+Folinsäure+Irinotecan; FOLFIRINOX: 5-FU + Folinsäure + Irinotecan + Oxaliplatin; FOLFOX: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin; LV5FU2: 5-FU + Folinsäure; Gemox: Gemcitabin + Oxaliplatin; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Anhang C Kaplan-Meier-Kurven

C.1 Mortalität

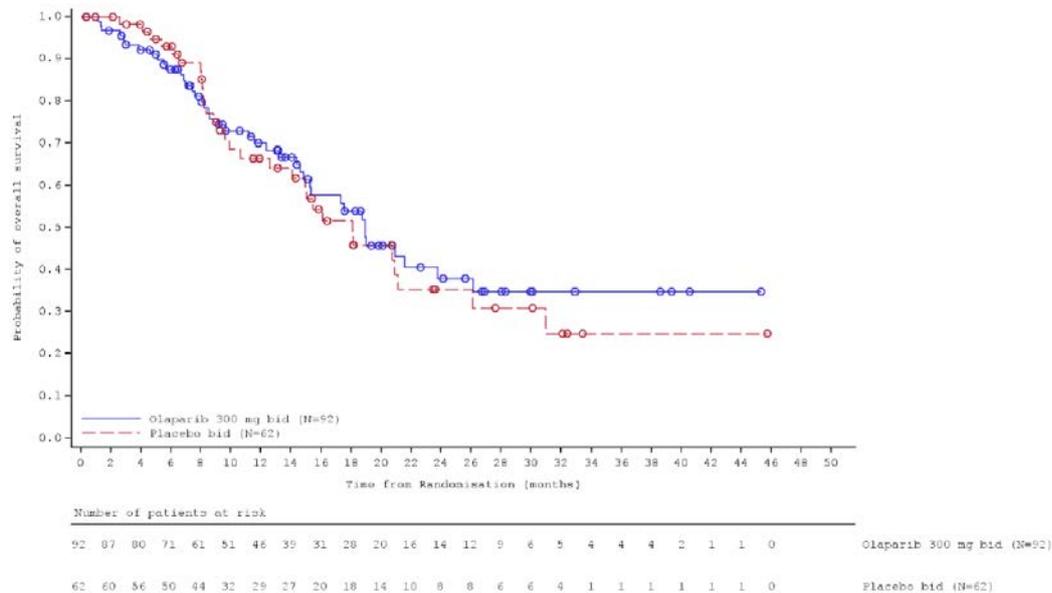


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Gesamtüberleben, Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019)

C.2 Morbidität

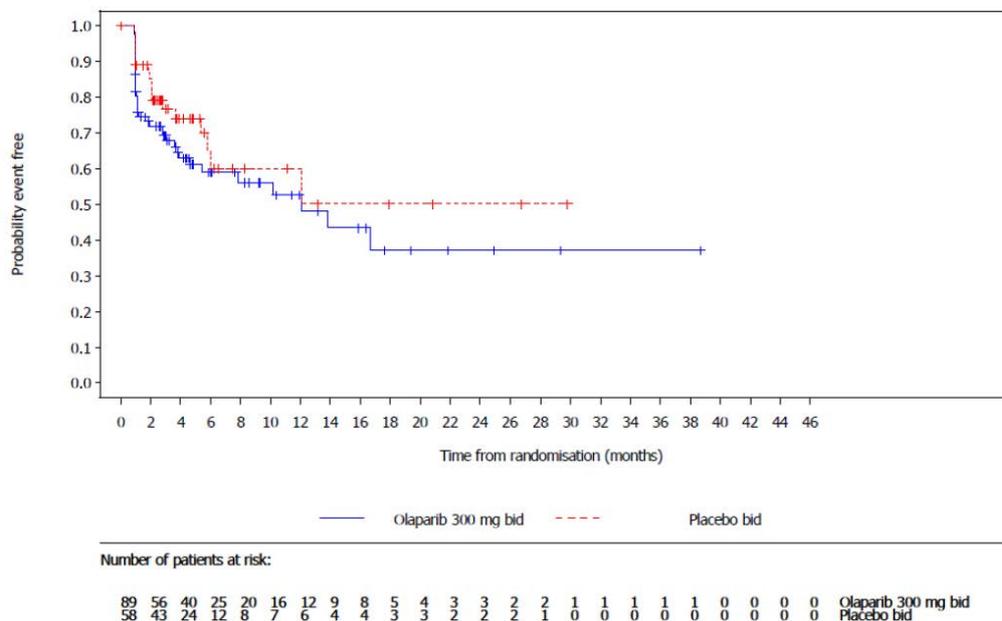


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte), Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019)

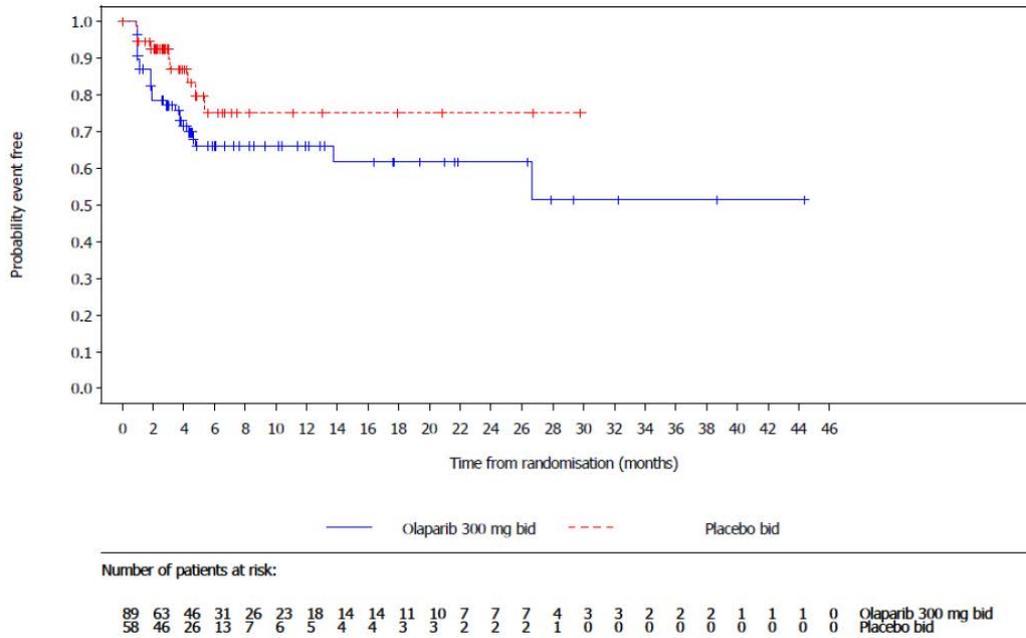


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte), Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019)

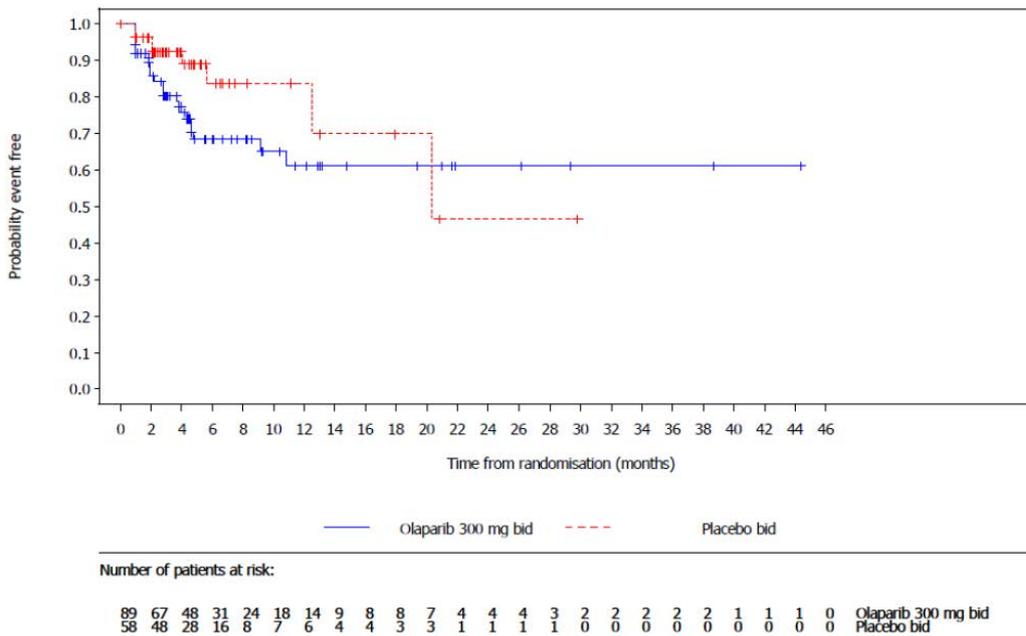


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte), Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019)

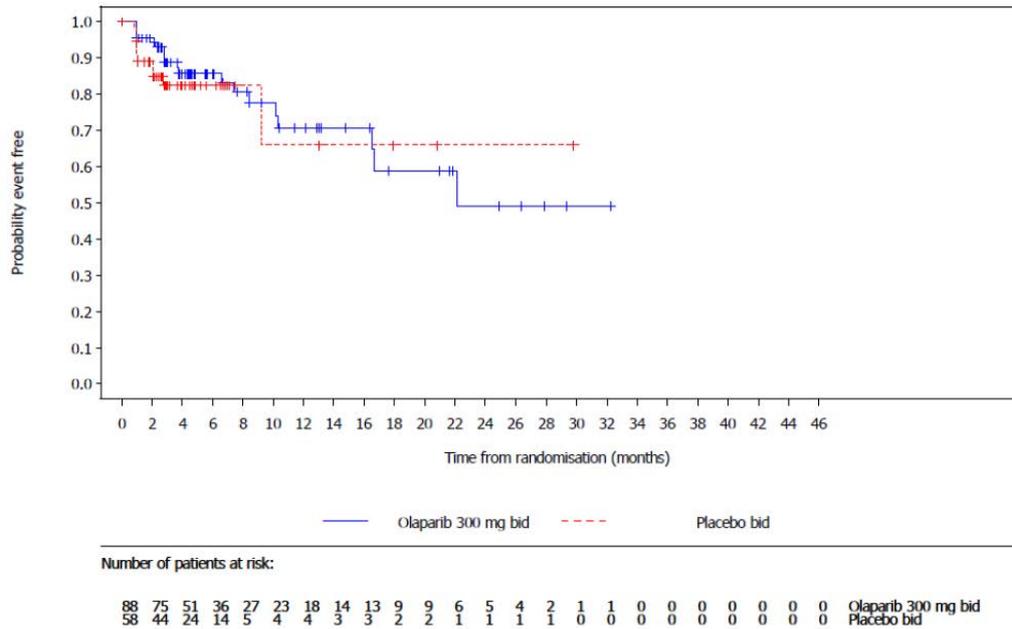


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt hepatische Symptome (EORTC QLQ-PAN26, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte), Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019)

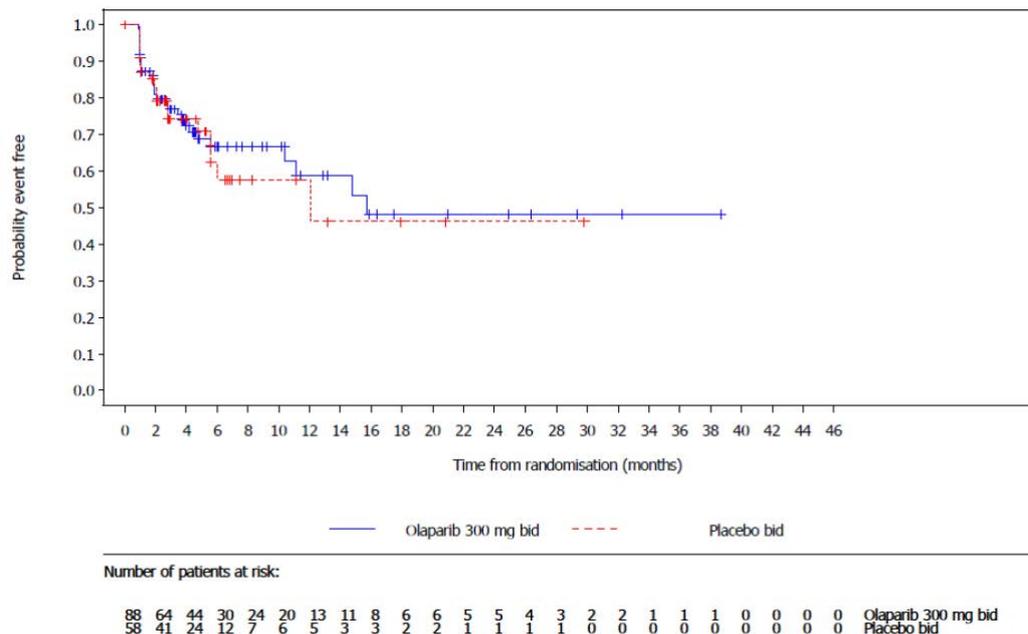


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Blähgefühl (EORTC QLQ-PAN26, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte), Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019)

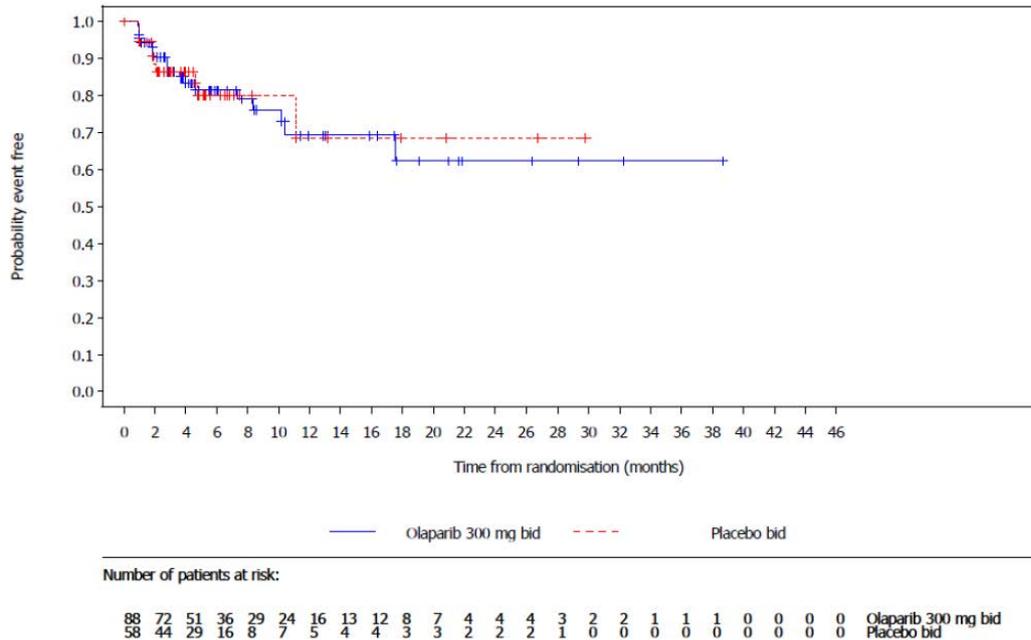


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Verdauungsstörung (EORTC QLQ-PAN26, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte), Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019)

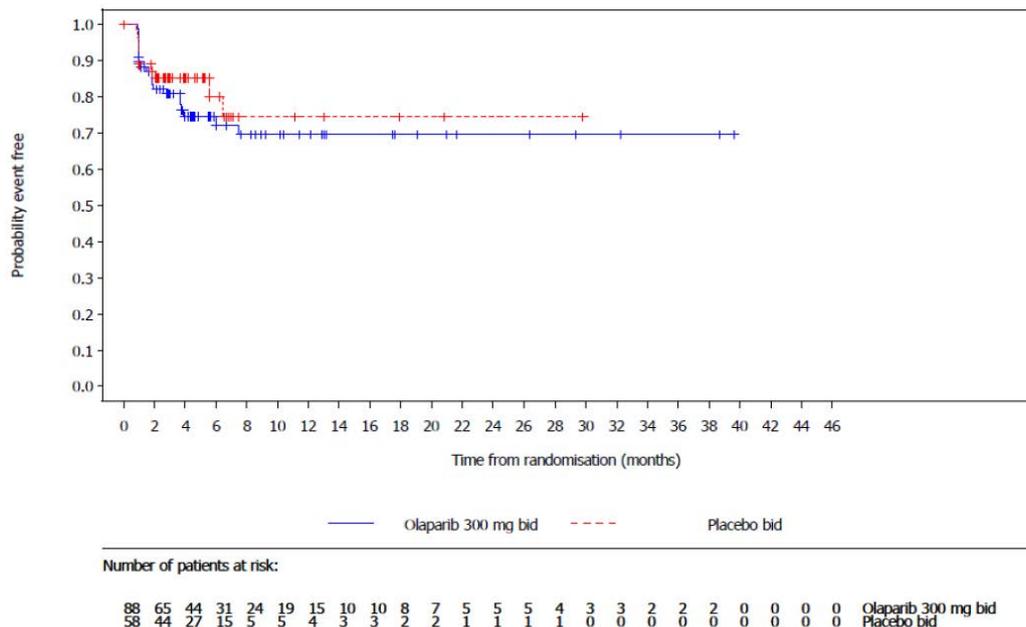


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Flatulenz (EORTC QLQ-PAN26, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte), Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019)

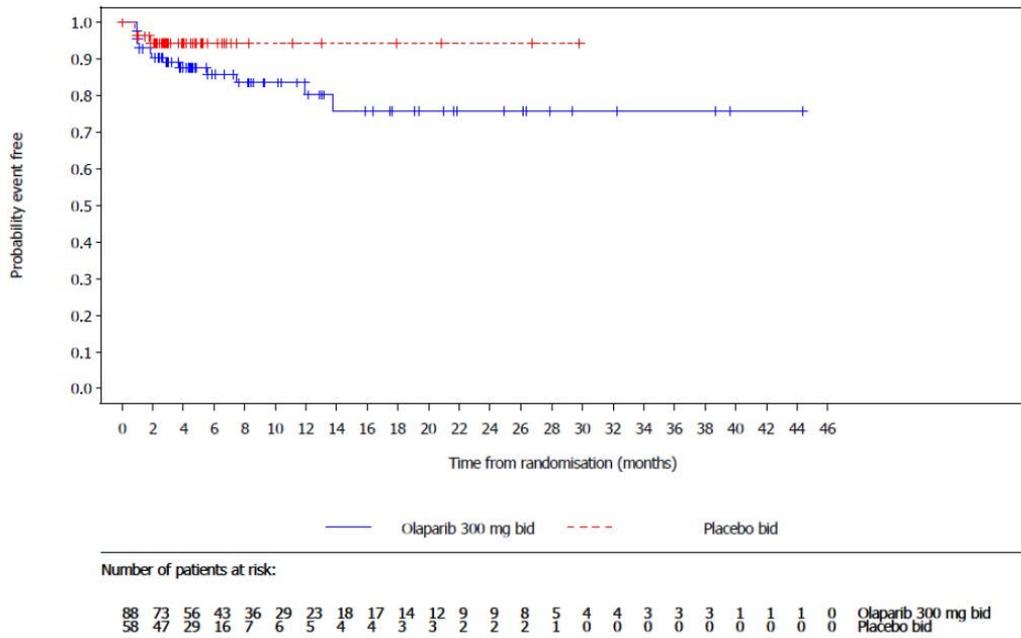


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Gewichtsverlust (EORTC QLQ-PAN26, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte), Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019)

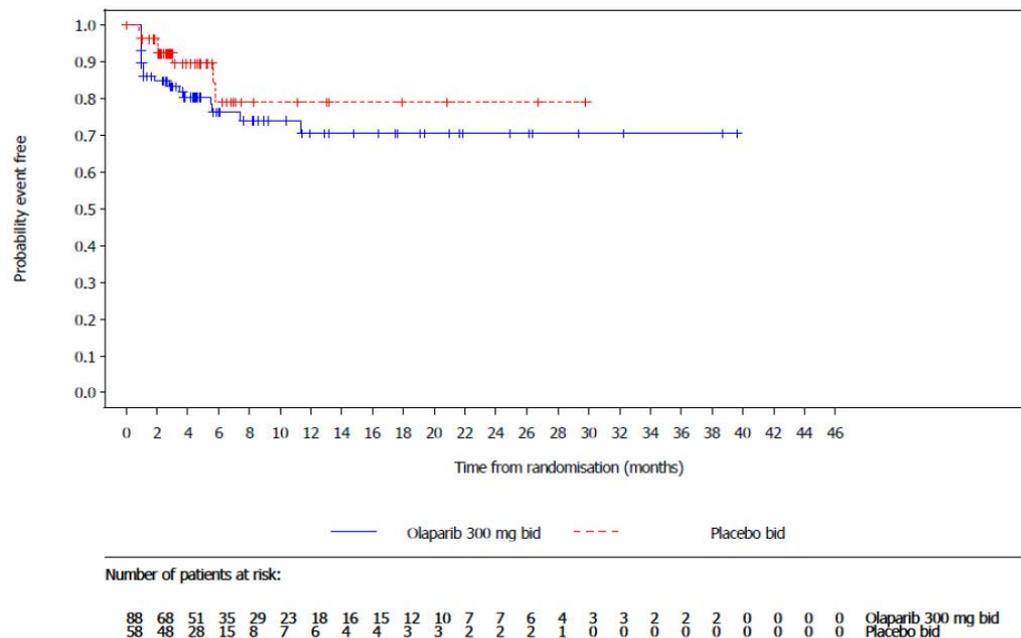


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Muskelschwäche an Armen und Beinen (EORTC QLQ-PAN26, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte), Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019)

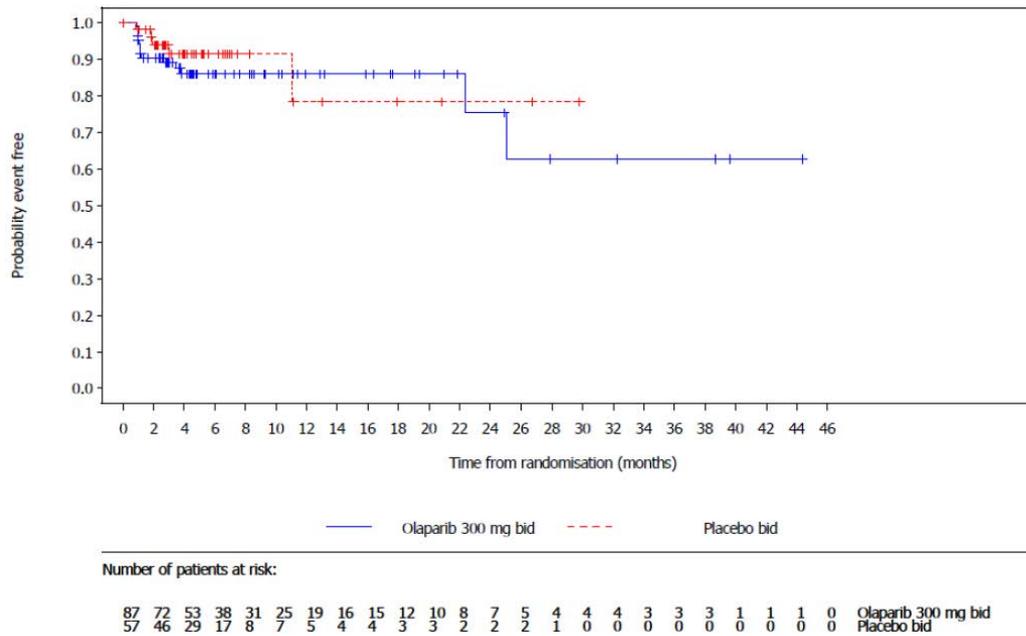


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Zukunftssorgen (EORTC QLQ-PAN26, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte), Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019)

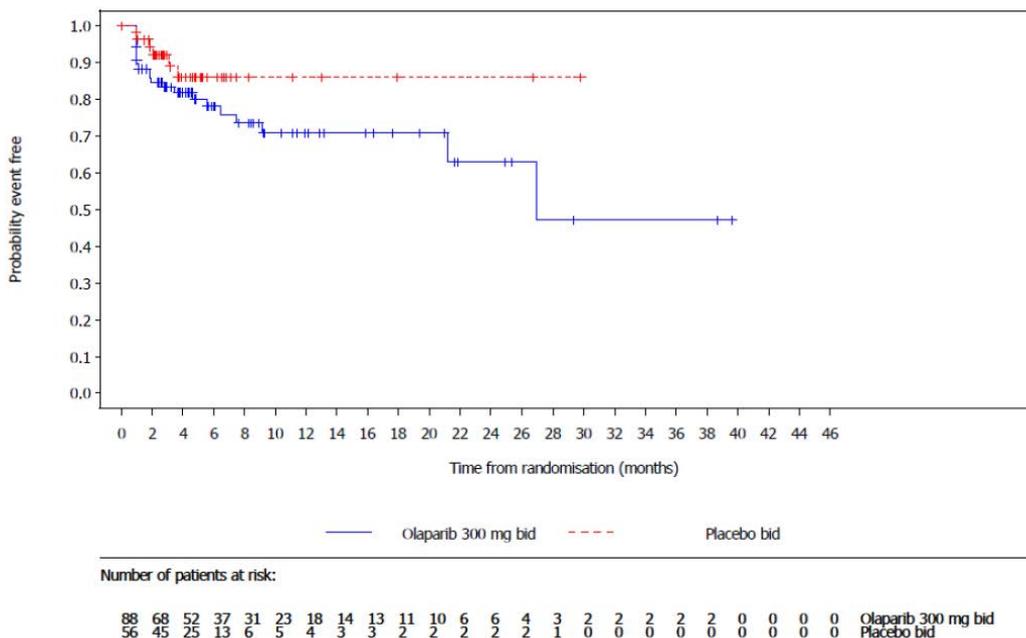


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Einschränkungen in der Planung von Aktivitäten (EORTC QLQ-PAN26, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte), Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019)

C.5 Subgruppenergebnisse

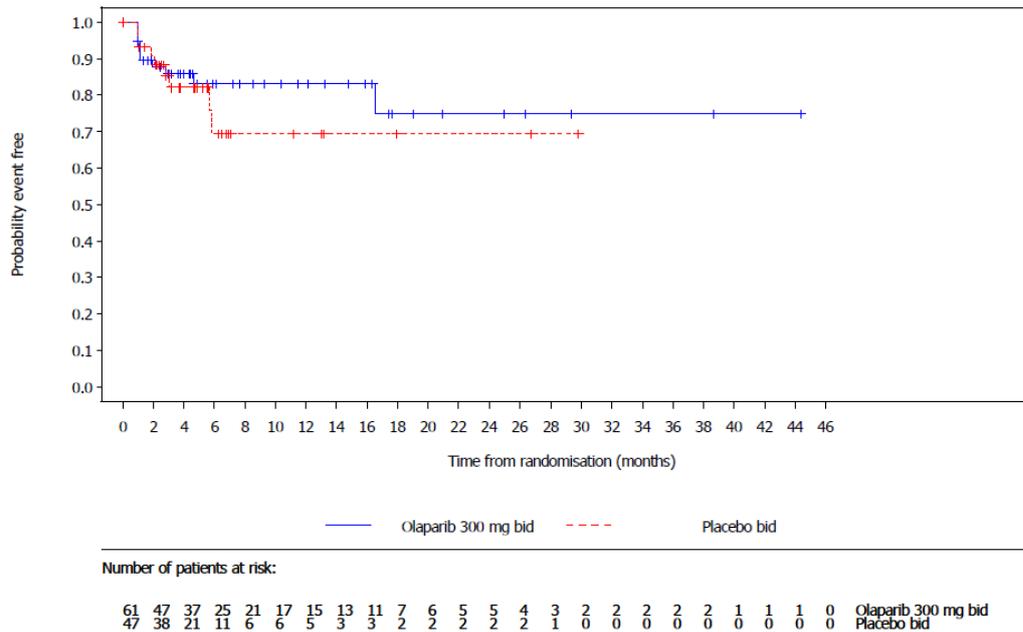


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt physische Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte) – Subgruppe: Alter < 65 Jahre, Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019)

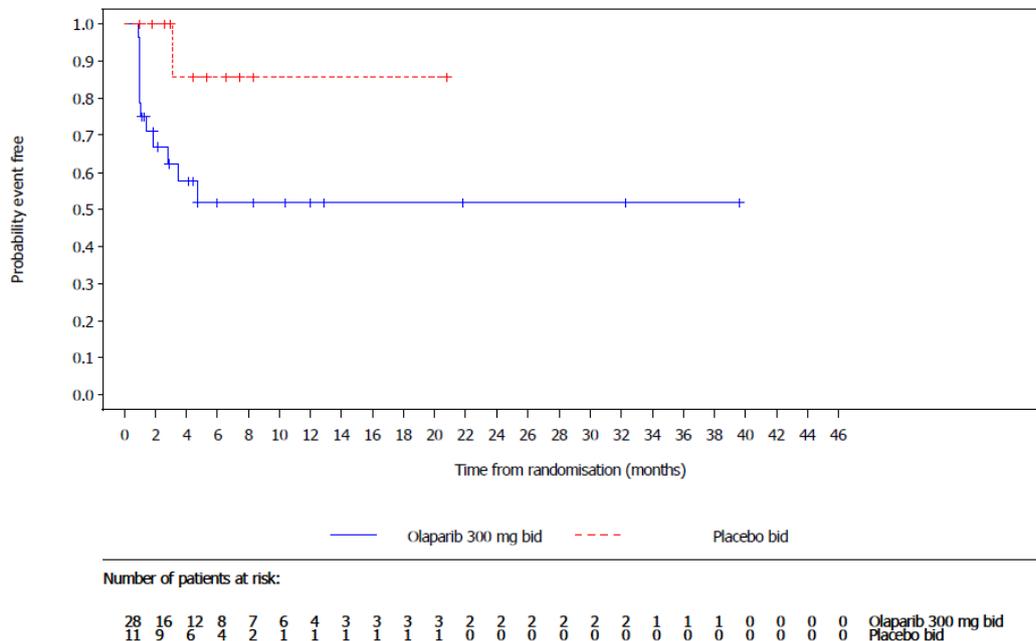


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt physische Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte) – Subgruppe: Alter ≥ 65 Jahre, Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019)

Anhang D Ergänzende Darstellung zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Tabelle 29: Ergebnisse (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo

Studie	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 (%)	
POLO					
Morbidity					
Gesundheitszustand (Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ^b)					
EQ-5D VAS (7 Punkte)	89	31,3 [12,0; n. e.] 29 (32,6)	58	12,2 [5,4; n. e.] 19 (32,8)	0,87 [0,48; 1,57]; 0,639
EQ-5D VAS (10 Punkte)	89	31,3 [12,0; n. e.] 29 (32,6)	58	12,2 [5,7; n. e.] 18 (31,0)	0,92 [0,51; 1,68]; 0,786

a. HR und KI: Log-Rank-Teststatistik; p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils ohne Stratifizierung
 b. Die bestätigte klinisch relevante Verschlechterung ist definiert als Abnahme um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte an 2 aufeinanderfolgenden Visiten. Patientinnen und Patienten, die vor einer bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung verstarben, wurden zensiert.

EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala

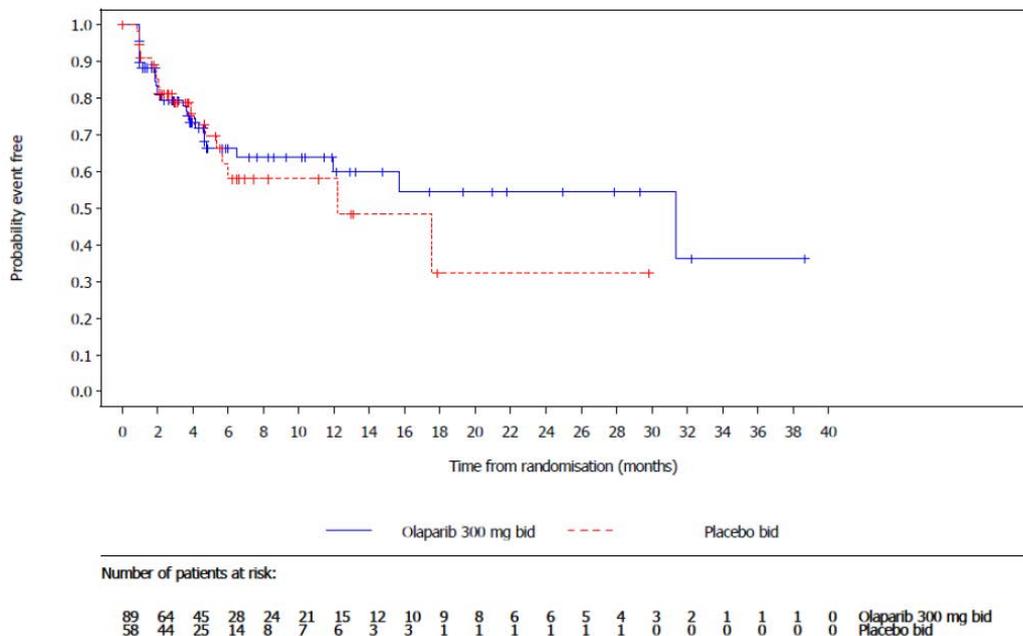


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 7 Punkte), Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019)

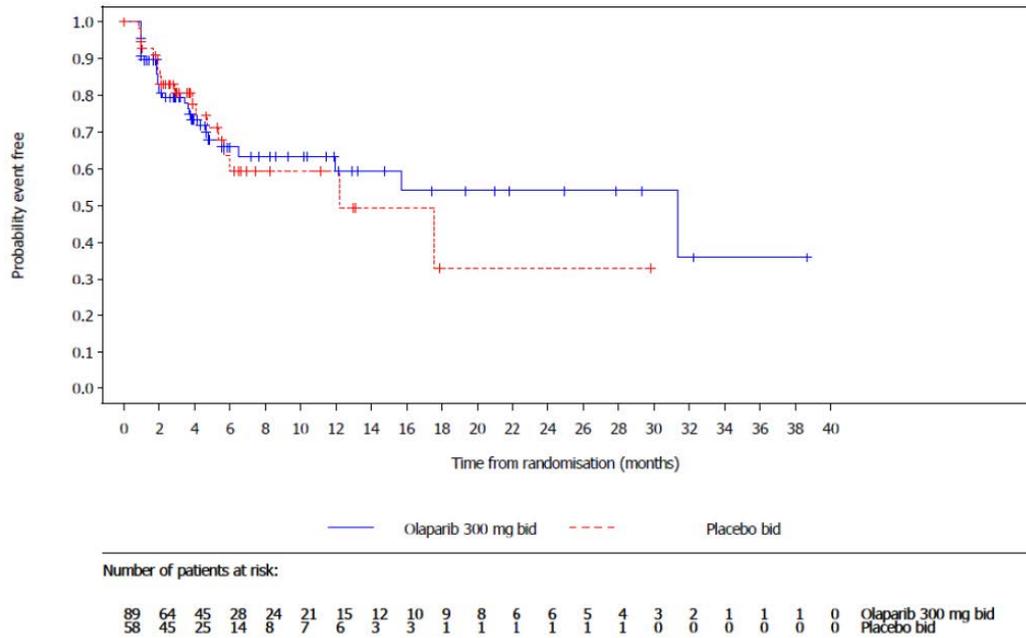


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte), Studie POLO, 1. Datenschnitt (15.01.2019)

Anhang E Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Dietrich, Christoph F.	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?