

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Olaparib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 05.06.2018 übermittelt. Hierbei handelt es sich um einen Auftrag zur Bewertung für 2 Verfahren, die auf Antrag des pU synchronisiert wurden.

- Der Wirkstoff Olaparib wurde erstmalig am 16.12.2014 als Orphan Drug zugelassen. In diesem ursprünglichen Anwendungsgebiet hatte der pU nach Zulassung für den zu bewertenden Wirkstoff zum 01.06.2015 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 27.11.2015 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.12.2018 aus.
- Am 08.05.2018 erfolgte eine Zulassungserweiterung für Olaparib, der Orphan-Drug-Status wurde aufgehoben.

Die Bewertung erfolgt gemäß Auftrag des G-BA sowohl für das gesamte Anwendungsgebiet nach Zulassungserweiterung als auch für das mit Zulassungserweiterung neu hinzugekommene Anwendungsgebiet sowie für das ursprüngliche Anwendungsgebiet.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit einem platin sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine platinbasierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges [CR] oder partielles Ansprechen [PR]) im Vergleich mit Beobachtendem Abwarten als zweckmäßiger Vergleichstherapie (gesamtes Anwendungsgebiet).

Das ursprüngliche und das neu hinzugekommene Anwendungsgebiet umfassen jeweils folgende Patientengruppen:

Ursprüngliches Anwendungsgebiet

Erwachsene Patientinnen mit einem platin sensitiven Rezidiv eines Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (BRCA)-mutierten (BRCA_m) (Keimbahn und / oder somatisch) high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine platinbasierte Chemotherapie ansprechen (CR oder PR).

Neu hinzugekommenes Anwendungsgebiet

Erwachsene Patientinnen mit einem platin sensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten (Keimbahn und / oder somatisch) high-grade – nicht serösen – epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms sowie Patientinnen mit einem

platinsensitiven Rezidiv eines BRCA-Wildtyp (BRCAwt) (nicht BRCA-mutierten) – serösen oder nicht serösen – Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die jeweils auf eine platinbasierte Chemotherapie ansprechen.

Da es sich bei dem ursprünglichen Anwendungsgebiet und dem neu hinzugekommenen Anwendungsgebiet um Teilmengen des gesamten Anwendungsgebiets handelt, ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung sowie die beiden Teilfragestellungen 1a und 1b.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Olaparib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Gesamtes Anwendungsgebiet Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms ^b , unabhängig von BRCA-Mutationsstatus und Histologie	Beobachtendes Abwarten
1a	Neu hinzugekommenes Anwendungsgebiet Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines BRCA-Wildtyp (nicht BRCA-mutierten) high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms ^b sowie Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines high-grade nicht serösen epithelialen Ovarialkarzinoms ^b unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus	Beobachtendes Abwarten
1b	Ursprüngliches Anwendungsgebiet Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten (Keimbahn und/ oder somatisch) high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms ^b	Beobachtendes Abwarten
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Unter diesem Begriff zusammengefasst sind auch das Eileiterkarzinom und das primäre Peritonealkarzinom. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Der Begriff Ovarialkarzinom wird in der vorliegenden Dossierbewertung zusammenfassend verwendet für das Ovarial-, Eileiter- und das primäre Peritonealkarzinom.

Der pU bearbeitet von den vom G-BA vorgegebenen Fragestellungen nur Fragestellung 1 (BRCAwt / m, serös / nicht serös – gesamtes Anwendungsgebiet).

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird gemäß dem Auftrag des G-BA der Zusatznutzen von Olaparib zusätzlich zum gesamten Anwendungsgebiet auch im neu hinzugekommenen und im ursprünglichen Anwendungsgebiet bewertet. Hierfür werden zunächst die relevanten Studien für das gesamte Anwendungsgebiet bewertet. Dabei wird geprüft, ob diese Studien die Teilfragestellungen abdecken und wenn ja, ob sich für die Teilfragestellungen relevante Unterschiede im Vergleich zum Gesamtergebnis zeigen.

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.

Ergebnisse

Fragestellung 1: BRCAwt / m, serös / nicht serös (gesamtes Anwendungsgebiet)

Studienpool

In die Nutzenbewertung werden die Studien 19 und SOLO2 eingeschlossen.

Studiendesign

Studie 19

Bei der Studie 19 handelt es sich um eine doppelblinde randomisierte Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Olaparib mit Placebo. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines high-grade serösen Ovarialkarzinoms eingeschlossen, die auf die vorangehende platinhaltige Chemotherapie vollständig oder partiell angesprochen hatten. Die Patientinnen wurden unabhängig von ihrem BRCA-Mutationsstatus eingeschlossen. Sie sollten zu Studienbeginn einen guten bis eingeschränkten Allgemeinzustand haben (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG-PS] von 0 bis 2).

In die Studie wurden insgesamt 265 Patientinnen eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Olaparib (N = 136) oder mit Placebo (N = 129) zugeteilt. Die Behandlung mit Olaparib erfolgte gemäß dem deutschen Zulassungsstatus.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Studie SOLO2

Auch bei der Studie SOLO2 handelt es sich um eine doppelblinde randomisierte Parallelgruppenstudien zum Vergleich von Olaparib mit Placebo. In die Studie wurden im Gegensatz zur Studie 19 nur Patientinnen mit bekannter BRCA-Mutation eingeschlossen, und zusätzlich auch solche mit nicht seröser (endometrioider) Histologie. Einschlusskriterium bezüglich Allgemeinzustand der Patientinnen war in der Studie SOLO2 ein ECOG-PS zwischen 0 und 1.

In die Studie wurden insgesamt 295 Patientinnen eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Olaparib (N = 196) oder mit Placebo (N = 99) zugeteilt. Die Behandlung mit Olaparib erfolgte gemäß dem deutschen Zulassungsstatus.

Für die Nutzenbewertung werden die Daten aus einer später gestarteten und dadurch separat untersuchten Kohorte in China zur Studie SOLO2 nicht berücksichtigt, da hieraus keine relevanten Zusatzinformationen insbesondere in Bezug auf Langzeiteffekte zu erwarten sind.

Primärer Endpunkt der Studie war das PFS. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

In den Studien 19 und SOLO2 untersuchte Populationen

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib bei Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv unabhängig von BRCA-Mutationsstatus und Histologie (Fragestellung 1, gesamtes Anwendungsgebiet) werden jeweils die Gesamtpopulationen der Studien 19 und SOLO2 herangezogen. Die Gesamtpopulationen der beiden Studien bilden jedoch weder für sich allein genommen noch in Kombination die Zielpopulation aller Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv unabhängig von BRCA-Status und Histologie ab. Patientinnen mit nicht seröser Histologie und BRCA-Wildtyp wurden in den Studien nicht untersucht, Patientinnen mit nicht seröser Histologie und BRCA-Mutation nur in geringem Umfang.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien 19 und SOLO2

Die eingeschlossenen Studien 19 und SOLO2 waren zwar nicht ausgelegt auf einen Vergleich mit Beobachtendem Abwarten. Die Studien sind dennoch mit Einschränkungen für einen solchen Vergleich geeignet.

Als Annäherung an Beobachtendes Abwarten ist zu werten, dass in beiden Studien auch symptomorientiert und im Ermessen der Ärztin oder des Arztes über einen Behandlungsabbruch bzw. eine Weiterbehandlung nach Progress gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) – und damit folglich über den Zeitpunkt der Einleitung einer Folgetherapie – entschieden werden konnte. Zudem hatten die Patientinnen in beiden Studien die Möglichkeit zur Entblindung, um gemeinsam mit der Ärztin oder dem Arzt über Folgetherapien entscheiden zu können.

Eine eingeschränkte Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten resultiert aus der unvollständigen Erhebung von Nebenwirkungen, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität über das Behandlungsende hinaus. Damit liegen für die weitere Nachsorgestrategie nur unvollständig Informationen zu patientenrelevanten Endpunkten vor. Darüber hinaus waren zur Diagnose einer Krankheitsprogression regelmäßige Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren vorgesehen. Die S3-Leitlinie empfiehlt jedoch eine symptomorientierte Herangehensweise ohne regelmäßige Untersuchungsintervalle.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für Studie SOLO2 als niedrig eingestuft. Für Studie 19 wird es dagegen aufgrund hoher Anteile an Patientinnen in beiden Behandlungsarmen mit falscher Klassifizierung bei der stratifizierten Blockrandomisierung als hoch eingeschätzt. Auf endpunktspezifischer Ebene werden die Ergebnisse aller Endpunkte aus den beiden Studien 19 und SOLO2 bis auf den Endpunkt Abbruch wegen UEs aus der Studie SOLO2 als potenziell hoch verzerrt eingestuft.

Davon unabhängig führen fragestellungsübergreifend die Limitationen hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den beiden eingeschlossenen Studien insgesamt für alle Endpunkte zu einer niedrigen Aussagesicherheit.

Es können daher basierend auf den vorliegenden Daten für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Darüber hinaus erlauben beide Studien keine Aussagen zu Patientinnen mit nicht seröser Histologie, da diese gar nicht (Patientinnen mit BRCA-Wildtyp) bzw. nur in sehr geringem Umfang (Patientinnen mit BRCA-Mutation) in die Studien eingeschlossen wurden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Olaparib im Vergleich zu Placebo. In der Studie 19 zeigt sich nach einer etwa 8-jährigen Beobachtungsdauer ein Überlebensvorteil für Olaparib von ungefähr 2 Monaten. Es ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.

Morbidität

Gesundheitszustand (visuelle Analogskala [VAS] des EuroQoL (European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensionen [EQ-5D]))

Der Gesundheitszustand wurde nur in der Studie SOLO2 erhoben, dort erfasst über die EQ-5D VAS. Der Erhebungszeitraum umfasste dabei auch einen Zeitraum nach Progression. Es zeigt sich in der Studie SOLO2 über einen Zeitraum von 24 Monaten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Functional Analysis of Cancer Therapy – Ovarian (FACT-O) Gesamtscore

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in beiden Studien (Studie 19 und Studie SOLO2) über den Gesamtscore des Fragebogens FACT-O erfasst. Der Erhebungszeitraum war dabei zwischen den Studien unterschiedlich. Er umfasste in Studie SOLO2 auch einen Zeitraum nach Progression, während er in Studie 19 auf die Zeit bis zur Krankheitsprogression beschränkt war. Auswertungen über einen Zeitraum von 24 Monaten liegen nur für die Studie SOLO2 vor. Für die Studie 19 liegen Auswertungen über einen Zeitraum von 12 Monaten vor. Sowohl in der Studie 19 als auch in der Studie SOLO2 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3), schwerwiegende UEs (SUEs) und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), SUEs und Abbruch wegen UEs zeigen sich jeweils Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Olaparib gegenüber Placebo. Beim Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ist dieser Unterschied in der Metaanalyse der Studien statistisch signifikant. Daraus ergibt sich für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Olaparib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten. Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs ist der Unterschied in der Metaanalyse der Studien jeweils nicht statistisch signifikant. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Olaparib im Vergleich zum Beobachtenden Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Anämie (CTCAE-Grad ≥ 3), Übelkeit und Erbrechen

Die spezifischen UEs Übelkeit und Erbrechen werden der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet, da die in diese Endpunkte eingehenden Ereignisse überwiegend nicht schwerwiegend / nicht schwer waren. Von den Anämien werden nur solche mit CTCAE-Grad ≥ 3 zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Für diese spezifischen UEs zeigt sich in der Metaanalyse der Studien jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.

Myelodysplastisches Syndrom, akute myeloische Leukämie und Pneumonitis

Für die spezifischen UEs myelodysplastisches Syndrom, akute myeloische Leukämie und Pneumonitis zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Teilfragestellungen 1a (neu hinzugekommenes Anwendungsgebiet: BRCAwt, serös und BRCAwt / m, nicht serös) und 1b (ursprüngliches Anwendungsgebiet: BRCAm, serös)

Bezogen auf die Teilfragestellungen 1a und 1b der vorliegenden Nutzenbewertung (Bewertung des neu hinzugekommenen sowie des ursprünglichen Anwendungsgebiets) ergeben sich aus der Bewertung des gesamten Anwendungsgebiets (Fragestellung 1) folgende Aussagen:

- Bei Patientinnen mit seröser Histologie zeigen sich keine relevanten (die Gesamtbeurteilung beeinflussenden) Unterschiede zwischen Patientinnen mit und ohne BRCA-Mutation. In der vorliegenden Datensituation wird daher davon ausgegangen, dass keine relevante Interaktion durch den BRCA-Mutationsstatus vorliegt. Für Patientinnen mit seröser Histologie werden daher unabhängig vom Mutationsstatus die zuvor genannten Ergebnisse herangezogen.
- Für Patientinnen mit nicht seröser Histologie liegen keine relevanten Daten vor. Damit liegen auch keine Daten vor, anhand derer eine Übertragbarkeit der bei Patientinnen mit seröser Histologie beobachteten Ergebnisse möglich wäre. Für Patientinnen mit nicht seröser Histologie gibt es daher unabhängig vom Mutationsstatus keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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 ergibt sich für das gesamte Anwendungsgebiet ein positiver Effekt beim Gesamtüberleben, dem verschiedene Nebenwirkungen (auch schwere) gegenüberstehen. Daten zu Nebenwirkungen, zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität während der Weiterversorgung, beispielsweise mit Folgetherapien, nach Krankheitsprogression liegen nur unvollständig vor.

Die großen Effekte bei den Nebenwirkungen relativieren den Zusatznutzen beim Gesamtüberleben, stellen ihn jedoch nicht gänzlich infrage.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines Ovarialkarzinoms unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus mit seröser Histologie (gesamtes Anwendungsgebiet ohne Patientinnen mit nicht serösem Ovarialkarzinom) einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Olaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.

Dieser Zusatznutzen gilt übergeordnet für alle Fragestellungen unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus für Patientinnen mit seröser Histologie, da die vorliegenden Daten keine relevanten (die Gesamtbeurteilung beeinflussenden) Unterschiede zwischen Patientinnen mit und ohne BRCA-Mutation zeigen. Für Patientinnen mit nicht seröser Histologie liegen keine relevanten Daten vor. Für diese Population ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Tabelle 3: Olaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Gesamtes Anwendungsgebiet		
	Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms ^b , unabhängig von BRCA-Mutationsstatus ^c darunter: 1a Patientinnen mit platinsensitivem Rezidiv eines BRCA-Wildtyp (nicht BRCA-mutierten) high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms ^b (neu hinzugekommenes Anwendungsgebiet) 1b Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten (Keimbahn und/ oder somatisch) high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms ^b (ursprüngliches Anwendungsgebiet)	Beobachtendes Abwarten	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
	Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines high-grade nicht serösen epithelialen Ovarialkarzinoms ^b , unabhängig von BRCA-Mutationsstatus darunter: 1a Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines high-grade nicht serösen epithelialen Ovarialkarzinoms ^b , unabhängig von BRCA-Mutationsstatus (neu hinzugekommenes Anwendungsgebiet)	Beobachtendes Abwarten	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Unter diesem Begriff zusammengefasst sind auch das Eileiterkarzinom und das primäre Peritonealkarzinom. c: Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 wurden in den eingeschlossenen Studien nur in geringem Umfang untersucht. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen			

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