

## 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 11.07.2019 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen(BRCA)1/2-mutiertem, high-grade epitheliale Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben.

Aus der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Olaparib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem <sup>b</sup> BRCA1/2-mutiertem <sup>c</sup> , high-grade epitheliale Ovarialkarzinom <sup>d</sup> , die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben	beobachtendes Abwarten

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b: entsprechend FIGO-Stadien III und IV  
c: in der Keimbahn und / oder somatisch  
d: Unter diesem Begriff zusammengefasst sind auch das Eileiterkarzinom und das primäre Peritonealkarzinom.  
BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique;  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Begriff Ovarialkarzinom wird in der vorliegenden Dossierbewertung zusammenfassend verwendet für das Ovarial-, Eileiter- und das primäre Peritonealkarzinom. Unter BRCA-Mutation werden pathogene Mutationen des BRCA1- und / oder BRCA2-Gens in der Keimbahn oder somatischen Zellen verstanden.

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***

In die Nutzenbewertung wird die Studie SOLO1 eingeschlossen.

### ***Studiendesign***

Bei der Studie SOLO1 handelt es sich um eine doppelblinde randomisierte Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Olaparib mit Placebo. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (Fédération-Internationale-de-Gynécologie-et-d'Obstétrique [FIGO]-Stadium III oder IV) high-grade serösem oder high-grade endometrioidem Ovarialkarzinom eingeschlossen, die auf eine vorangehende platinhaltige Erstlinienchemotherapie angesprochen haben (vollständig oder partiell). Es wurden ausschließlich Patientinnen eingeschlossen, die eine Mutation in den Genen BRCA1 oder BRCA2 aufwiesen. Weiteres Einschlusskriterium war, dass sich die Patientinnen in einem guten bis leicht eingeschränkten Allgemeinzustand befanden (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG-PS]  $\leq$  1).

In die Studie wurden insgesamt 391 Patientinnen eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Olaparib (N = 260) oder mit Placebo (N = 131) zugeteilt. Die Behandlung mit Olaparib erfolgte gemäß dem deutschen Zulassungsstatus. Die Patientinnen wurden bis zur Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1, inakzeptabler Toxizität oder Rückzug der Einwilligungserklärung behandelt. Wenn nach 2-jähriger Behandlung keine der vorangehend beschriebenen Abbruchkriterien eingetreten waren und keine Krankheitsanzeichen gemäß RECIST 1.1 und / oder nach Beurteilung der klinischen Verfassung der Patientin vorlagen, sollte die Studienmedikation beendet werden. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts erhielten im Olaparib-Arm noch 13 (5,0 %) Patientinnen die Studienmedikation und im Placeboarm 1 (0,8 %) Patientin.

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

### ***Datenschnitte***

Für die Studie SOLO1 sind 2 Datenschnitte geplant:

- 17.05.2018 (1. Datenschnitt): primäre Analyse nach etwa 196 Progressionsereignissen
- finale Analyse: Gesamtüberleben, ereignisabhängig (60 % Patientinnen mit Ereignis)

Bislang liegen nur Ergebnisse zum 1. Datenschnitt vor. Dieser war geplant und für die Nutzenbewertung liegen für alle patientenrelevanten Endpunkte Daten daraus vor. Die finale Analyse

des Endpunkts Gesamtüberleben ist für den Zeitpunkt geplant, wenn 60 % der eingeschlossenen Patientinnen ein Ereignis hatten.

### ***Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der SOLO1***

Die eingeschlossene Studie SOLO1 war zwar nicht ausgelegt auf einen Vergleich mit beobachtendem Abwarten. Dennoch ist die Studie mit Einschränkungen für einen solchen Vergleich geeignet.

Maßgebliche Einschränkung in der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten in der Studie SOLO1 ist, dass zur Diagnose einer Krankheitsprogression regelmäßige Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren vorgesehen waren. Dies führt möglicherweise zu einer systematisch verfrühten Diagnosestellung einer Krankheitsprogression. Da Patientinnen jedoch nicht von einer möglichst frühzeitigen Einleitung einer Folgetherapie profitieren empfiehlt die S3-Leitlinie eine symptomorientierte Herangehensweise ohne regelmäßige Untersuchungsintervalle.

Demgegenüber ist als Annäherung an beobachtendes Abwarten zu werten, dass in der Studie SOLO1 im Ermessen der Prüffärztin oder des Prüffarztes über einen Behandlungsabbruch bzw. eine Weiterbehandlung nach Progress gemäß RECIST – und damit folglich über den Zeitpunkt der Einleitung einer Folgetherapie – entschieden werden konnte. Zudem wurden insgesamt 90 (23,0 %) Patientinnen im Studienverlauf entblindet (Olaparib: 38 [14,6 %] Patientinnen; Placebo: 52 [39,7 %] Patientinnen), davon nahezu alle nach Krankheitsprogression (34 [13,1 %] im Olaparib-Arm und 51 [39,0 %] im Kontrollarm). Es wird angenommen, dass dies auch mit Hinblick auf die Folgetherapie erfolgte und dann die Patientinnen gemeinsam mit der Prüffärztin bzw. dem Prüffarzt über Folgetherapien entschieden haben. Außerdem gibt es hinsichtlich der als Folgetherapien eingesetzten Wirkstoffe keinen Hinweis auf einen systematischen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### ***Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit***

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Studienebene) wird für die Studie SOLO1 als niedrig eingestuft. Auf endpunktspezifischer Ebene werden die Ergebnisse aller Endpunkte, bis auf den Endpunkt Abbruch wegen UEs, als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Davon unabhängig führen fragestellungsübergreifend die Limitationen hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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.

## **Ergebnisse**

### ***Mortalität***

#### *Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 17.05.2018 waren insgesamt etwa 21 % (Olaparib: 21,2 %; Placebo: 20,6 %) der Patientinnen verstorben. Die finale Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben ist für den Zeitpunkt geplant, wenn 60 % der eingeschlossenen Patientinnen ein Ereignis hatten. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Morbidität***

#### *Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D)*

Der Gesundheitszustand wurde über die VAS des EQ-5D erhoben. Der Erhebungszeitraum umfasste dabei auch den Zeitraum nach Krankheitsprogression. Es zeigt sich 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***

#### *FACT-O-Gesamtscore*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über den Gesamtscore des Fragebogens FACT-O erfasst. Der Erhebungszeitraum umfasste dabei auch den Zeitraum nach Krankheitsprogression. Es zeigt sich über einen Zeitraum von 24 Monaten ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib. Das 95 %-Konfidenzintervall für das Hedges' g liegt dabei jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$ , es lässt sich also nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Nebenwirkungen***

#### *SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) und Abbruch wegen UEs*

Bei den Endpunkten schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib gegenüber Placebo. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Olaparib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten. Für den Endpunkt SUEs ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Olaparib im Vergleich zum beobachtenden Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

### *Spezifische UEs*

- Myelodysplastisches Syndrom und myeloproliferate Neubildungen, akute myeloische Leukämie sowie Pneumonitis

Da bei den spezifischen UEs myelodysplastisches Syndrom und myeloproliferate Neubildungen, akute myeloische Leukämie sowie Pneumonitis im Placeboarm jeweils keine Ereignisse auftraten, kann das Hazard Ratio (HR) für diese Endpunkte nicht geschätzt werden. Es traten allerdings auch im Olaparib-Arm jeweils nur bei wenigen Patientinnen Ereignisse auf (myelodysplastisches Syndrom und myeloproliferate Neubildungen: 1 Patientin; akute myeloische Leukämie: 2 Patientinnen; Pneumonitis: 5 Patientinnen). 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.

- Anämie, Geschmacksstörung, Dyspnoea, Übelkeit, Stomatitis, Erbrechen, Muskelspasmen, Asthenie und Schleimhautentzündung

Bei den spezifischen UEs Anämie, Geschmacksstörung, Dyspnoea, Übelkeit, Stomatitis, Erbrechen, Muskelspasmen, Asthenie und Schleimhautentzündung zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Olaparib. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes 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 allein negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes für Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt. Diese betreffen ausschließlich Endpunkte zu Nebenwirkungen unterschiedlichen Schweregrads.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen aufgrund der relativ kurzen Beobachtungsdauer und insgesamt wenigen eingetretenen Ereignisse (Olaparib: 21,2 %; Placebo: 20,6 %) keine aussagekräftigen Ergebnisse vor. Somit ist in der vorliegenden Datensituation eine Abwägung der positiven und negativen Effekte nicht sinnvoll möglich, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem BRCA1/2-mutiertem, high-grade epithelalem Ovarialkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen haben (vollständig oder partiell), keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten, 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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem <sup>b</sup> BRCA1/2-mutiertem <sup>c</sup> , high-grade epitheliales Ovarialkarzinom <sup>d</sup> , die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben	beobachtendes Abwarten	Zusatznutzen nicht belegt <sup>e</sup>
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b: entsprechend FIGO-Stadien III und IV  c: in der Keimbahn und / oder somatisch  d: Unter diesem Begriff zusammengefasst sind auch das Eileiterkarzinom und das primäre Peritonealkarzinom.  e: In die Studie SOLO1 wurden ausschließlich Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen sowie nur wenige Patientinnen mit nicht seröser Histologie (Olaparib: 15 [5,8 %]; Placebo: 1 [0,8 %]). Es bleibt unklar, ob die beobachteten Ergebnisse auf Patientinnen mit einem ECOG-PS <math>\geq 2</math> bzw. Patientinnen mit nicht seröser Histologie des Ovarialkarzinoms übertragen werden können.  BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

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