

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 als Monotherapie bei Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen-(BRCA)1/2-Mutationen in der Keimbahn, die ein Humaner-Epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2)-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Olaparib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben ^{b, c}	Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin oder ggf. eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Die Patientinnen und Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, diese Behandlungen waren für die Patientinnen und Patienten nicht geeignet. c: Patientinnen und Patienten mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom sollten außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen oder eine endokrine Therapie für diese nicht geeignet sein. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Der G-BA hat Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin oder ggf. eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der pU weicht insofern von der Festlegung des G-BA ab, als dass dieser die Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benennt. Dies hat für die vorliegende Bewertung keine Konsequenz, da eine Überprüfung des Studienpools des pU keine zusätzliche relevante Studie mit Olaparib gegenüber einer Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen Therapie

ergeben hat. Die vorliegende Nutzenbewertung von Olaparib wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

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 herangezogen.

Ergebnisse

Studienpool und Studiencharakteristika

Für die Bewertung des Zusatznutzens wird die Studie OlympiAD eingeschlossen. Dabei handelt es sich um eine offene, multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie zum Vergleich von Olaparib mit einer Chemotherapie nach Wahl der Ärztin bzw. des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit BRCA1- und / oder BRCA2-mutiertem (Keimbahn), HER2-negativem, metastasiertem Brustkrebs eingeschlossen. Alle Patientinnen und Patienten mussten mit einem Anthrazyklin und Taxan (in neoadjuvanter, adjuvanter oder metastasierter Situation) vorbehandelt sein, außer es lag eine Kontraindikation vor. Bei hormonrezeptorpositivem Brustkrebs (estrogenrezeptorpositiv und / oder progesteronrezeptorpositiv) mussten die Patientinnen und Patienten mit mindestens einer endokrinen Therapie vorbehandelt worden sein und unter dieser eine Krankheitsprogression erfahren haben oder sie mussten eine Erkrankung aufweisen, die die behandelnde Ärztin / der behandelnde Arzt als ungeeignet für eine endokrine Therapie befand. Es waren maximal 2 vorherige Chemotherapielinien für die metastasierte Erkrankung erlaubt.

In die Studie wurden insgesamt 302 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Olaparib (N = 205) oder einer Chemotherapie nach Wahl der Ärztin bzw. des Arztes (N = 97) zugeteilt. In beiden Studienarmen wurde für alle Patientinnen und Patienten die individuelle Therapiewahl vor der Randomisierung getroffen. Die Ärztinnen und Ärzte konnten dabei zwischen den Therapiealternativen Capecitabin, Vinorelbin und Eribulin wählen. Die Patientinnen und Patienten erhielten daraufhin im Kontrollarm die ausgewählte Therapie und im Interventionsarm Olaparib. Im Kontrollarm erhielten 41 Patientinnen und Patienten Capecitabin, 16 erhielten Vinorelbin und 34 erhielten Eribulin. Die Behandlung mit Olaparib sowie den im Kontrollarm eingesetzten Chemotherapien erfolgte weitestgehend wie in den Fachinformationen der Wirkstoffe angegeben.

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

Für die Studie liegen 2 a priori geplante Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt vom 09.12.2016: primäre Analyse, geplant nach dem Auftreten von ca. 230 PFS-Ereignissen
- 2. Datenschnitt vom 25.09.2017: finale Auswertung der Studie, geplant nach ca. 190 Todesfällen

Der pU legt für den 2. Datenschnitt Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten vor. Diese a priori geplante, finale Analyse der Studie OlympiAD dient als Grundlage für die vorliegende Nutzenbewertung.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit der Ergebnisse

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie OlympiAD als niedrig eingestuft, das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aller Endpunkte außer dem Gesamtüberleben als hoch eingestuft. Grund hierfür ist zum einen die fehlende Verblindung, zum anderen die unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen.

Für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen über die Symptomskalen bzw. die Funktionsskalen des Instruments European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cancer 30 (EORTC QLQ-C30), liegen keine verwertbaren Daten vor, sodass die Einschätzung des Verzerrungspotenzials für die Ergebnisse zu diesen Endpunkten entfällt.

Ergebnisse

- Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal „vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses“ vor. Für Patientinnen und Patienten mit einer vorherigen Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten ohne eine vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

- Morbidität (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30)

Für Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen des krebsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30, liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30)

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand der Funktionsskalen des krebspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30, liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Nebenwirkungen

Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Olaparib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Für die Endpunkte schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE-Grad] ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt jeweils sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib gegenüber einer Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes (Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin). Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Olaparib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Spezifische UEs

Bei den spezifischen UEs myelodysplastisches Syndrom, akute myeloische Leukämie und Pneumonitis sind zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts in beiden Armen jeweils keine Ereignisse aufgetreten. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Olaparib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom (Preferred Term [PT], UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib gegenüber einer Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes (Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin). Aufgrund der Größe des Effekts liegt für diesen Endpunkt trotz des hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Aussagesicherheit der Ergebnisse vor. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Olaparib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für die Endpunkte Neutropenie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3), Gefäßerkrankungen (Systemorganklass [SOC], schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3), Alopezie (PT, UE) und allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, UE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib gegenüber einer Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes (Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin). Daraus

ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Olaparib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für die Endpunkte Anämie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) und Übelkeit (PT, UE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib gegenüber einer Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes (Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin). Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Olaparib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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 sowohl positive als auch negative Effekte für Olaparib. Beim Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich zudem eine Effektmodifikation durch das Merkmal vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses. Aus diesem Grund erfolgt die Abwägung positiver und negativer Effekte im Folgenden getrennt für Patientinnen und Patienten mit und ohne vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses:

Für Patientinnen und Patienten ohne vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses ergibt sich für das Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich mit einer Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes (Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin). Für diese Patientinnen und Patienten kommen aus der Kategorie Nebenwirkungen weitere positive Effekte mit teils erheblichem Ausmaß hinzu, die sich sowohl in den übergeordneten UE-Endpunkten als auch in spezifischen UEs zeigen. Dem stehen 2 Anhaltspunkte für negative Effekte in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen, jeweils mit Ausmaß gering, gegenüber. Die positiven Effekte werden dabei durch die negativen Effekte nicht wesentlich abgeschwächt. Insgesamt ergibt sich daher für Patientinnen und Patienten ohne vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Für Patientinnen und Patienten mit vorheriger Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses entfällt der positive Effekt für den Endpunkt Gesamtüberleben, ansonsten liegt die gleiche Situation vor, die auch bei den Patientinnen und Patienten ohne vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses beschrieben ist. Insgesamt zeigen sich überwiegend positive Effekte unter einer Behandlung mit Olaparib im Vergleich mit einer Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes (Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin), diese betreffen allerdings ausschließlich die Endpunktkategorie Nebenwirkungen. Für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen ist deshalb die Berücksichtigung der Ergebnisse in anderen Endpunktkategorien von besonderer Bedeutung. Für diese Patientengruppe zeigt sich beim Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, die Punktschätzung

für diesen Endpunkt liegt numerisch auf der Seite eines Nachteils von Olaparib. Zudem liegen für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität keine verwertbaren Daten vor. Daher wird für die Patientinnen und Patienten mit vorheriger Chemotherapie die Aussagesicherheit herabgestuft und insgesamt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet.

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
Olaparib als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben ^{b, c} .	Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin oder ggf. eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten ohne vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen^d ▪ Patientinnen und Patienten mit vorheriger Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen^d
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Die Patientinnen und Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, die Behandlung war für diese Patientinnen und Patienten nicht geeignet.</p> <p>c: Patientinnen und Patienten mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom sollten außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen oder eine endokrine Therapie für diese nicht geeignet sein.</p> <p>d: In die Studie OlympiAD wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 sowie Patientinnen und Patienten im metastasierten Stadium eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 bzw. Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen Stadium übertragen werden können.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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