



IQWiG-Berichte – Nr. 825

# **Olaparib (Mammakarzinom) –**

## **Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

### **Dossierbewertung**

Auftrag: A19-57  
Version: 1.0  
Stand: 11.10.2019

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

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

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

11.07.2019

**Interne Auftragsnummer:**

A19-57

**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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

▪ Medizinisch-fachliche Beratung:

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:**

- Susanne Haag
- Marco Knelangen
- Stefan Kobza
- Petra Kohlepp
- Matthias Maiworm
- Regine Potthast
- Dominik Schierbaum
- Volker Vervölgyi

**Schlagwörter:** Olaparib, Mammatumoren – Mensch, Nutzenbewertung, NCT02000622

**Keywords:** Olaparib, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT02000622

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>ix</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>9</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>10</b>
2.3.1 Eingeschlossene Studien .....	10
2.3.2 Studiencharakteristika .....	10
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>22</b>
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	22
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	24
2.4.3 Ergebnisse .....	25
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....	31
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>33</b>
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	33
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	37
<b>2.6 Liste der eingeschlossenen Studien</b> .....	<b>40</b>
<b>2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>43</b>
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	43
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4) .....	43
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4) .....	44
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung .....	44
2.7.3.2 Studienpool .....	45
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4) .....	45
2.7.4.1 Studiendesign und Population .....	45
2.7.4.2 Verzerrungspotenzial .....	46
2.7.4.3 Ergebnisse .....	47

2.7.4.3.1	Methodik der Informationssynthese und -analyse .....	48
2.7.4.3.2	Berücksichtigte Endpunkte .....	48
2.7.4.3.3	Studienergebnisse.....	55
2.7.4.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	56
2.7.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4) .....	58
2.7.6	Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4) .....	58
2.7.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4).....	58
2.7.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4) .....	59
2.7.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	59
2.7.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	59
2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4) .....	60
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	60
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	60
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ....	60
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	60
<b>3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie .....</b>	<b>61</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>61</b>
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	61
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	61
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	61
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	66
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....</b>	<b>66</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	67
3.2.2	Verbrauch .....	67
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	68
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	68
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	69

3.2.6	Versorgungsanteile .....	70
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>70</b>
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>72</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>72</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>72</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>73</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>74</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>76</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>78</b>
<b>Anhang A</b>	<b>– Ergebnisse zu Nebenwirkungen .....</b>	<b>82</b>
<b>Anhang B</b>	<b>– Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven), 2. Datenschnitt (25.09.2017) .....</b>	<b>88</b>
B.1	Mortalität .....	88
B.2	Nebenwirkungen.....	89
<b>Anhang C</b>	<b>– Ergänzende Darstellung der systemischen Folgetherapien bzw. der vorherigen Chemotherapien zur Behandlung des Brustkrebses .....</b>	<b>95</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Olaparib .....	3
Tabelle 3: Olaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	8
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Olaparib .....	9
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin.....	10
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin .....	11
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin .....	13
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin .....	17
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – Olaparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin.....	18
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin .....	21
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin .....	22
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin .....	23
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin.....	24
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin .....	26
Tabelle 15: Subgruppen (Mortalität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin .....	32

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Olaparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin .....	35
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Olaparib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	38
Tabelle 18: Olaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	40
Tabelle 19: Olaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	72
Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	73
Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient .....	74
Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin.....	83
Tabelle 23: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin.....	85
Tabelle 24: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin .....	86
Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin .....	87
Tabelle 26: Systemische Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin .....	95
Tabelle 27: Vorherige Chemotherapien zur Behandlung des Brustkrebses ( $\geq 5$ % in mind. 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin ...	96

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben .....	88
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Subgruppe: ohne vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses.....	88
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Subgruppe: mit vorheriger Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses.....	89
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt SUEs .....	89
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) .....	90
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Abbruch wegen UEs .....	90
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt PT Hand-Fuß-Syndrom (UEs).....	91
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt PT Anämie (CTCAE-Grad $\geq 3$ ).....	91
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt PT Neutropenien (CTCAE-Grad $\geq 3$ ).....	92
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt SOC Gefäßerkrankungen (CTCAE-Grad $\geq 3$ ).....	92
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt PT Übelkeit (UEs) .....	93
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt PT Alopezie (UEs).....	93
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UEs) .....	94

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BICR	Blinded Independent Central Review (zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee)
BRCA	Breast Cancer Associated Gene (Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EKG	Elektrokardiogramm
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30
ER	Estrogenrezeptor
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2)
HR	Hazard Ratio
ITT	Intention to treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
PARP	Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase
PEG	Polyethylenglycol
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PgR	Progesteronrezeptor
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TRM	Tumorregister München
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer

## **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 11.07.2019 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.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte 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 umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

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.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

### **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](http://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

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)</li> <li>▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments 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 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 <sup>a</sup>
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 <sup>b, c</sup>	<b>Capecitabin</b> oder <b>Vinorelbin</b> oder <b>Eribulin</b> oder ggf. eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie
<p>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 <b>fett</b> 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, diese Behandlungen waren für die 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>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

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]  $\geq 3$ ) 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  $\geq 3$ ), Gefäßerkrankungen (Systemorganklass [SOC], schwere UEs CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), 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  $\geq 3$ ) 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 <sup>a</sup>	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 <sup>b, c</sup> .	<b>Capecitabin</b> oder <b>Vinorelbin</b> oder <b>Eribulin</b> oder ggf. eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten ohne vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen<sup>d</sup></li> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit vorheriger Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen<sup>d</sup></li> </ul>
<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 <b>fett</b> 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 <math>\geq 2</math> 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.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib als Monotherapie bei erwachsenen 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. 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. Patientinnen und Patienten mit hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom sollten außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen oder eine endokrine Therapie für diese nicht geeignet sein.

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

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Olaparib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
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 <sup>b, c</sup>	<b>Capecitabin</b> oder <b>Vinorelbin</b> oder <b>Eribulin</b> oder ggf. eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie
<p>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 <b>fett</b> 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, diese Behandlungen waren für die 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>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

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 (RCTs) herangezogen.

### 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 02.05.2019)
- bibliografische Recherche zu Olaparib (letzte Suche am 10.05.2019)
- Suche in Studienregistern zu Olaparib (letzte Suche am 08.05.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Olaparib (letzte Suche am 25.07.2019)

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. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
Studie D0819C00003 (OlympiAD <sup>b</sup> )	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.  
b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.  
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

#### 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. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
OlympiAD	RCT, offen, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit metastasiertem Brustkrebs</li> <li>▪ dokumentierte BRCA1 oder BRCA2-Mutationen in der Keimbahn</li> <li>▪ Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin und Taxan<sup>b</sup> außer es lag eine Kontraindikation vor</li> <li>▪ bei Hormonrezeptor-Positivität: unter endokriner Therapie progredient oder endokrine Therapie nicht geeignet</li> <li>▪ nicht mehr als 2 vorherige Chemotherapielinien für die metastasierte Erkrankung</li> <li>▪ HER2-negativ</li> <li>▪ ECOG-PS von 0 oder 1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Olaparib (N = 205)</li> <li>▪ Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes<sup>c</sup> (N = 97)<sup>d</sup>, davon: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Capecitabin (N = 41)</li> <li>▫ Vinorelbin (N = 16)</li> <li>▫ Eribulin (N = 34)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ innerhalb von 28 Tagen vor Behandlungsbeginn<sup>e</sup></li> </ul> </li> <li>▪ Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ bis zum bestätigten Progress (RECIST-Kriterien, Version 1.1) oder dem Erfüllen eines anderen Abbruchkriteriums<sup>f</sup></li> <li>▫ die Behandlung konnte allerdings auch trotz eines radiologischen Progresses fortgesetzt werden, wenn die Patientin oder der Patient nach Meinung der Ärztin oder des Arztes weiterhin von der Therapie profitiert</li> </ul> </li> <li>▪ Beobachtung<sup>g</sup>: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie</li> </ul> </li> </ul>	<p>125 Studienzentren in Bulgarien, China, Frankreich, Italien, Japan, Mexiko, Peru, Polen, Rumänien, Russland, Schweiz, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich</p> <p>03/2014–laufend</p> <p>präspezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1. DS: 09.12.2016<sup>h</sup></li> <li>▪ 2. DS: 25.09.2017<sup>i</sup></li> </ul> <p>post hoc<sup>j</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 3. DS: 16.09.2018</li> <li>▪ 4. DS: 03.03.2019</li> </ul>	<p>primär: PFS</p> <p>sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes (Fortsetzung)

- a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
- b: Die Anthrazyklin/Taxan-Gabe konnte in neoadjuvanter, adjuvanter oder metastasierter Situation erfolgt sein.
- c: Im Vergleichsarm der Studie bekamen die Patientinnen und Patienten eine Chemotherapie, die für alle Patientinnen und Patienten vor Randomisierung durch die Ärztin oder den Arzt festgelegt wurde. Die Ärztinnen und Ärzte konnten dabei zwischen Capecitabin, Vinorelbin und Eribulin wählen.
- d: Insgesamt 6 Patientinnen und Patienten entschieden sich nach der Randomisierung zum Chemotherapiearm nicht mit der Therapie beginnen zu wollen und erhielten somit keine Studienmedikation.
- e: Bei Patientinnen und Patienten mit unbekanntem BRCA-Rezeptorstatus wurde vorab eine Blutprobe entnommen, um den BRCA-Rezeptorstatus (durch Myriad-CDx-Test) zu bestimmen.
- f: andere Abbruchkriterien: Entscheidung der Patientin oder des Patienten, UEs, schwere Protokollverletzungen und Tod.
- g: endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben
- h: Entspricht der primären Analyse, die nach dem Auftreten von ca. 230 PFS-Ereignissen geplant war.
- i: Entspricht der finalen Analyse, die nach ca. 190 Todesfällen geplant war.
- j: Studienprotokoll Version 6.0 (02.03.2018): Verlängerung des Follow-up um mindestens 2 Jahre (Erhebung Gesamtüberleben, Folgetherapien, SUEs und UESIs) für alle Patientinnen und Patienten, die weiterhin in die Teilnahme einwilligten (siehe Abschnitt 2.7.4.3.3).
- BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; DS: Datenschnitt; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse; vs.: versus

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin

Studie	Intervention	Vergleich
OlympiAD	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2-mal täglich 300 mg Olaparib (je zwei 150 mg Filmtabletten), oral, in 12 Stunden Abstand; Tagesgesamtdosis: 600 mg</li> <li>▪ Empfohlene Therapieunterbrechungen und Dosisreduktionen aufgrund von Nebenwirkungen entsprechen den Vorgaben der Fachinformation. Nach erfolgter Dosisreduktion war eine erneute Eskalation nicht erlaubt.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ eine der folgenden Chemotherapien, vor Randomisierung durch die Ärztin oder den Arzt patientenindividuell gewählt:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Capecitabin 2500 mg/m<sup>2</sup> KOF: täglich oral verabreicht (aufgeteilt in 2 Dosen) für 14 Tage, wiederholt alle 21 Tage</li> <li>▫ Vinorelbin 30 mg/m<sup>2</sup> KOF: i. v. an Tag 1 und Tag 8, wiederholt alle 21 Tage</li> <li>▫ Eribulinmesilat 1,4 mg/m<sup>2</sup> KOF oder Eribulin (aktive Substanz) 1,23 mg/m<sup>2</sup> KOF: i. v. an Tag 1 und Tag 8, wiederholt alle 21 Tage</li> </ul> </li> <li>▪ Dosisanpassungen bei Toxizitäten gemäß lokaler Fachinformation</li> </ul>
<b>Vorbehandlung</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten, die eine platinbasierte Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin als Mono- oder Kombinationstherapie) für fortgeschrittenen Brustkrebs erhalten hatten, konnten an der Studie teilnehmen, falls kein Nachweis der Krankheitsprogression während der platinbasierten Chemotherapie vorlag.</li> <li>▪ Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin und Taxan<sup>a</sup> außer es lag eine Kontraindikation vor</li> <li>▪ Bei hormonrezeptorpositivem Brustkrebs 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.</li> <li>▪ maximal 2 Therapielinien einer zytotoxischen Chemotherapie für metastasierte Erkrankungen<sup>b</sup></li> </ul>		
<b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ eine zytotoxische Chemotherapie oder nicht hormonelle zielgerichtete Therapie innerhalb von 21 Tagen vor Behandlungsbeginn</li> <li>▪ endokrine Therapie musste <math>\geq 7</math> Tage vor Behandlungsbeginn beendet worden sein</li> <li>▪ palliative Radiotherapie musste <math>\geq 14</math> Tage vor Behandlungsbeginn beendet worden sein</li> <li>▪ vorherige Behandlung mit PARP-Inhibitoren (einschließlich Olaparib)</li> <li>▪ vorherige allogene Knochenmarkstransplantation</li> </ul>		
<b>Begleitbehandlung</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ jegliche Medikation, die für das Wohlergehen des Patienten bzw. des Patienten als notwendig erachtet wurde und nicht mit der Studienmedikation interagiert, konnten nach Ermessen der Ärztin bzw. des Arztes verabreicht werden (z. B. Antiemetika)</li> <li>▪ Bisphosphonate oder Denosumab waren erlaubt, so lange die Einnahme mindestens 5 Tage vor der Randomisierung begann</li> </ul>		
<b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ weitere Krebstherapien (einschließlich Prüfpräparaten)</li> <li>▪ CYP 3A4-Inhibitoren wie Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Indinavir, Saquinavir, Telithromycin, Clarithromycin und Nelfinavir</li> <li>▪ Lebendimpfstoffe sollten während der Studienbehandlung und der 30-tägigen Follow-up Phase nicht verabreicht werden.</li> </ul>		

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin (Fortsetzung)

<p>a: Die Anthrazyklin/Taxan-Gabe konnte in neoadjuvanter, adjuvanter oder metastasierter Situation erfolgt sein. b: Vorherige Behandlungen durch eine hormonelle Therapie und nicht hormonelle zielgerichtete Therapie waren erlaubt und wurden nicht als eine vorherige Linie der zytotoxischen Chemotherapie gezählt. Die Kombination von einem Aromatasehemmer und Everolimus wurde nicht als zytotoxische Chemotherapie betrachtet.</p> <p>CYP 3A4: Cytochrom P450 3A4; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; PARP: Polyadenosine 5'diphosphoribose [poly (ADP ribose)] polymerase; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>
---

Bei der Studie OlympiAD 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- 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 (Estrogenrezeptor[ER]- und / oder Progesteronrezeptor [PgR]-positiv) 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. Die eingeschlossene Studienpopulation ist im Hinblick auf die Vorbehandlung heterogen und umfasst Patientinnen und Patienten, bei denen die Studienbehandlung die Erst-, Zweit- oder Drittlinientherapie des metastasierten Brustkrebses darstellt. Patientinnen und Patienten, die eine platinbasierte Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin als Mono- oder Kombinationstherapie) für den fortgeschrittenen Brustkrebs erhalten hatten, konnten an der Studie teilnehmen, falls kein Nachweis der Krankheitsprogression während der platinbasierten Chemotherapie vorlag. Die Patientinnen und Patienten mussten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 und eine normale Knochenmarks- und Organfunktion aufweisen.

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 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. Insgesamt 6 Patientinnen und Patienten im Chemotherapiearm entschieden sich nach

der Randomisierung gegen die zugeteilte Therapie und erhielten somit keine Studienmedikation. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach vorheriger Chemotherapie im metastasierten Stadium (ja / nein), Estrogen- und / oder Progesteronrezeptorstatus (ER- und / oder PgR-positiv / ER- und PgR-negativ) und vorheriger platinbasierter Chemotherapie des Brustkrebses (ja / nein).

Die Behandlung mit Olaparib erfolgte gemäß dem deutschen Zulassungsstatus [3]. Ebenso wurden im Vergleichsarm die Therapien Capecitabin und Eribulin gemäß den jeweiligen Fachinformationen eingesetzt [4,5].

Vinorelbin wurde in der Studie OlympiAD in einer Dosierung von 30 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) intravenös verabreicht. Die Gabe sollte an Tag 1 und Tag 8 eines 21-tägigen Zyklus erfolgen. Dieses Dosierungsschema deckt sich auch mit Leitlinienempfehlungen [6,7]. Gemäß den Vorgaben in der Fachinformation soll Vinorelbin üblicherweise in einer Dosierung von 25 bis 30 mg/m<sup>2</sup> einmal wöchentlich verabreicht werden [8]. Nach Klärung mit der zuständigen Zulassungsbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte [BfArM]) ist das in der Studie OlympiAD verwendete Dosierungsschema mit der zugelassenen Dosierungsempfehlung vereinbar [9]. Folglich wird das in der Studie OlympiAD eingesetzte Vinorelbin-Dosierungsschema als adäquat eingeschätzt.

Die Patientinnen und Patienten wurden bis zum bestätigten Progress (RECIST-Kriterien, Version 1.1) oder dem Erfüllen eines anderen Abbruchkriteriums (Entscheidung der Patientin oder des Patienten, unerwünschte Ereignisse [UEs], schwere Protokollverletzungen oder Tod) behandelt. Die Behandlung konnte allerdings auch trotz eines radiologischen Progresses fortgesetzt werden, wenn die Patientin oder der Patient nach Meinung der Ärztin oder des Arztes weiterhin von der Therapie profitieren. Die Folgetherapien nach Beendigung der Studienmedikation waren im Studienprotokoll nicht vorgegeben, sodass jegliche medizinische Intervention frei im Ermessen des behandelnden Arztes zusammen mit der Patientin oder dem Patienten festgelegt wurde. Die Folgetherapien sind in der Studie OlympiAD zwischen den Studienarmen weitgehend gleich verteilt (siehe Anhang C, Tabelle 26). Ein geplanter Wechsel der Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm auf eine Behandlung mit Olaparib war in der Studie nicht vorgesehen. Dennoch erhielt ein Teil der im Chemotherapiearm eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Folgetherapie mit einem Poly(Adenosin-diphosphat-Ribose)-Polymerase (PARP)-Inhibitor. Da zum Zeitpunkt der finalen Auswertung (25.09.2017) lediglich 2 Patientinnen und Patienten Olaparib erhielten, wird dies insgesamt als nicht relevant für die Nutzenbewertung angesehen.

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

## Datenschnitte

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.

Darüber hinaus erfolgte am 02.03.2018 nach einer Protokolländerung eine Verlängerung des Follow-up der Studie um mindestens 2 Jahre für alle Patientinnen und Patienten, die weiterhin aktiv in die weitere Studienteilnahme einwilligten. Basierend auf den Daten dieser Verlängerungsphase legt der pU ergänzend Ergebnisse zu 2 weiteren Datenschnitten vor:

- 3. Datenschnitt vom 16.09.2018; post hoc geplanter Datenschnitt der Verlängerungsphase
- 4. Datenschnitt vom 03.03.2019; post hoc geplanter Datenschnitt der Verlängerungsphase

Diese beiden post hoc geplanten Datenschnitte gehen nicht in die Nutzenbewertung ein, da nicht alle Patientinnen und Patienten oder deren Verwandte der verlängerten Erfassung des Überlebens nachträglich zugestimmt haben und es sich somit um keine Auswertung basierend auf der Intention to treat (ITT)-Population handelt. Zudem haben zwischen den Armen unterschiedlich viele Patientinnen und Patienten in die weitere Studienteilnahme eingewilligt. Weitere Erläuterung sind Abschnitt 2.7.4.3.3 zu entnehmen.

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. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin

<b>Studie</b>	<b>Geplante Nachbeobachtung</b>
<b>Endpunktkategorie</b> <b>Endpunkt</b>	
<b>OlympiAD (2. Datenschnitt: 25.09.2017)</b>	
<b>Mortalität</b>	
Gesamtüberleben	▪ alle 8 Wochen ± 7 Tage nach dem objektiven radiologischen Progress bis zum Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung, Lost-to-Follow-up oder bis zur finalen Überlebenszeitanalyse
<b>Morbidität</b>	
EORTC QLQ-C30, (Symptomskalen)	▪ alle 6 Wochen bis zur Progression
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	
EORTC QLQ-C30, (Funktionskalen)	▪ alle 6 Wochen bis zur Progression
<b>Nebenwirkungen</b>	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	▪ bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items (Quality of Life Questionnaire – Cancer 30); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte sind mit Ausnahme des Endpunkt Gesamtüberleben systematisch verkürzt, da sie lediglich bis zur Progression (Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität) bzw. für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation zuzüglich 30 Tage (Nebenwirkungen) 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.

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

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – Olaparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin

<b>Studie Charakteristika Kategorie</b>	<b>Olaparib</b>	<b>Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes<sup>a</sup></b>
<b>OlympiAD</b>	N <sup>b</sup> = 205	N <sup>b</sup> = 97
Alter [Jahre], MW (SD)	45 (11)	46 (10)
Altersgruppen, n (%)		
< 50 Jahre	138 (67,3)	63 (64,9)
≥ 50 Jahre bis < 65 Jahre	56 (27,3)	30 (30,9)
≥ 65 Jahre	11 (5,4)	4 (4,1)
Geschlecht [weiblich / männlich], n (%)	200 (97,6) / 5 (2,4)	95 (97,9) / 2 (2,1)
Region, n (%)		
Europa	97 (47,3 <sup>c</sup> )	45 (46,4 <sup>c</sup> )
Asien	59 (28,8 <sup>c</sup> )	28 (28,9 <sup>c</sup> )
Nord- und Südamerika	49 (23,9 <sup>c</sup> )	24 (24,7 <sup>c</sup> )
Abstammung, n (%)		
kaukasischer Abstammung	134 (65,4)	63 (64,9)
asiatischer Abstammung	66 (32,2)	28 (28,9)
andere <sup>d</sup>	6 (2,9) <sup>c</sup>	7 (7,2) <sup>c</sup>
ECOG PS, n (%)		
0	148 (72,2)	62 (63,9)
1	57 (27,8)	35 (36,1)
BRCA-Mutation (durch Myriad-CDx-Test bestätigt)		
BRCA1	114 (55,6)	50 (51,5)
BRCA2	84 (41,0)	45 (46,4)
beide	4 (2,0)	0 (0,0)
nicht berichtet	3 (1,5)	2 (2,1)
(Hormon-)Rezeptorstatus, n (%)		
ER- und / oder PgR-positiv, HER2-negativ	103 (50,2)	49 (50,5)
ER- und PgR-negativ, HER2-negativ (TNBC)	102 (49,8)	48 (49,5)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Jahre], MW (SD)	4,8 (4,2)	4,7 (3,5)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen letzter Krankheitsprogression und Randomisierung [Tage], Median [Min, Max]	36 [1; 2610]	41 [3; 704]
Klassifikation der Erkrankung, n (%)		
metastasiert	205 (100)	97 (100)
lokal fortgeschritten	0 (0)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – Olaparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	Olaparib	Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes <sup>a</sup>
<b>OlympiAD</b>	N <sup>b</sup> = 205	N <sup>b</sup> = 97
Anzahl der Lokalisationen der Metastasen zu Studienbeginn, n (%)		
1	46 (22,4)	25 (25,8)
≥ 2	159 (77,6)	72 (74,2)
Primäre Lokalisation der Metastasen zu Studienbeginn, n (%)		
ausschließlich Knochen bzw. Bewegungsapparat	16 (7,8)	6 (6,2)
andere <sup>e</sup>	189 (92,2)	91 (93,8)
vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses, n (%)		
ja	146 (71,2)	69 (71,1)
nein	59 (28,8)	28 (28,9)
vorherige platinbasierte Chemotherapie des Brustkrebses, n (%)		
ja	60 (29,3)	26 (26,8)
nein	145 (70,7)	71 (73,2)
Therapieabbruch <sup>f</sup> , n (%)	179 (87,3)	91 (93,8 <sup>c</sup> )
Studienabbruch <sup>f, g</sup> , n (%)	10 (4,9) <sup>c</sup>	7 (7,2)
a: Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin nach Wahl der Ärztin oder des Arztes b: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant c: eigene Berechnung d: beinhaltet „Schwarz oder afroamerikanisch“, „Indianische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas“, „Andere“ und „Unbekannte“ e: Umfasst Patientinnen und Patienten mit viszeralen Metastasen (einschließlich Nebennieren, Blase, ZNS, Speiseröhre, Leber, Lunge, Peritoneum, Pleura, Nieren, Dünndarm, Magen, Pankreas, Schilddrüse, Dickdarm, Eierstock, Gallenwege, Aszites, Perikarderguss, Milz oder Pleuraerguss) mit oder ohne Metastasen der Knochen/des Bewegungsapparates. f: 2. Datenschnitt: 25.09.2017 g: ohne Todesfälle; Abbruchgründe waren: „Entscheidung der Patientin / des Patienten“, „Lost to Follow-up“ und „andere“ BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; ECOG-PS; Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ER: Estrogenrezeptor; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PgR: Progesteronrezeptor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TNBC: triple-negatives Mammakarzinom; vs.: versus; ZNS: zentrale Nervensystem		

Die Charakteristika der eingeschlossenen Studienpopulation sind zwischen den beiden Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar.

Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel etwa 45 Jahre alt. In die Studie wurden sowohl Frauen als auch ein geringer Anteil Männer (5 Patienten im Olaparibarm und 2 Patienten in der Vergleichsgruppe) eingeschlossen. Etwa die Hälfte der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten kam aus Europa und jeweils ca. ein Viertel kam aus Asien bzw. aus Nord- und Südamerika. Bezüglich des ECOG-PS hatte die Mehrheit der Patientinnen und Patienten einen guten Allgemeinzustand (72,2 % vs. 63,9 %). Etwa 53 % der Patientinnen und Patienten hatten eine BRCA1-Mutation, etwa 44 % eine BRCA2-Mutation und bei etwa 2 % waren beide BRCA-Gene mutiert. Jeweils ungefähr die Hälfte der Population war hormonrezeptorpositiv bzw. hormonrezeptornegativ (und damit tripelnegativ). Die mittlere Krankheitsdauer seit Erstdiagnose betrug in beiden Studienarmen knapp 5 Jahre. Ein Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatte mehr als 2 Metastasen zu Studienbeginn (ca. 76 % in beiden Studienarmen). Alle Patientinnen und Patienten in der Studie befanden sich zu Studienbeginn im metastasierten Stadium, sodass die Studie insgesamt keine Ergebnisse von Patientinnen und Patienten im lokal fortgeschrittenen Stadium liefert. Hinsichtlich der Vortherapie hatten ca. 71 % der Patientinnen und Patienten in beiden Armen bereits eine vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses und ca. 28 % eine platinbasierte Chemotherapie des Brustkrebses erhalten.

Da in die Studie keine Patientinnen und Patienten mit einem (ECOG-PS 2 und höher) und auch keine Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs im lokal fortgeschrittenen Stadium eingeschlossen wurden, bleibt unklar, ob die Studienergebnisse auf diese Patientinnen und Patienten, die auch vom zu bewertenden Anwendungsgebiet umfasst sind, übertragen werden können.

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

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Olaparib	Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes <sup>a</sup>
<b>OlympiAD (2. Datenschnitt, 25.09.2017)</b>	N = 205	N = 91
Behandlungsdauer [Tage]		
Median [Min; Max]	251 [14; 1165]	105 [21; 759]
Mittelwert (SD)	316 (249)	156 (151)
Beobachtungsdauer [Monate]	N = 205	N = 97
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	18,9 [k. A.]	15,5 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
a: Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin nach Wahl der Ärztin oder des Arztes k. A: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

In der Studie OlympiAD war die mediane Behandlungsdauer im Olaparibarm ca. 2,5-fach länger als im Chemotherapiearm (251 Tage vs. 105 Tage).

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben war im Olaparibarm ca. 3 Monate länger als im Chemotherapiearm (18,9 vs. 15,5 Monate). Für die Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen gibt es keine Angaben zur Beobachtungsdauer, allerdings wurden diese laut Studienprotokoll nur bis zur Progression (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) bzw. bis 30 Tage nach dem Behandlungsende (Nebenwirkungen) erhoben. Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen wird angenommen, dass für die Beobachtungsdauer ein ähnlich großer Unterschied zwischen den Therapiearmen wie in der Behandlungsdauer besteht, da diese Endpunkte lediglich bis 30 Tage nach Behandlungsende beobachtet wurden (zur geplanten Nachbeobachtung siehe Tabelle 8). Ausgehend von der Tatsache, dass ein Großteil der Patientinnen und Patienten die Behandlung wegen einer Progression abgebrochen haben, kann auch bei den Endpunkten der Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität angenommen werden, dass eine relevant unterschiedliche Beobachtungszeit zwischen den Behandlungsarmen vorliegt.

### Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

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

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
OlympiAD	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

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

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

## 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### 2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2):

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Symptomatik, erhoben über European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cancer 30 (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - EORTC QLQ-C30; Funktionsskalen
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
  - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad  $\geq 3$ )
  - Abbruch wegen UEs

- myelodysplastisches Syndrom (PT, schwere UEs)
- akute myeloische Leukämie (PT, schwere UEs)
- Pneumonitis (PT, UE)
- Hand-Fuß-Syndrom (PT, UE)
- ggf. weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).

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

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin

Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Myelodysplastisches Syndrom (PT, schwere UEs)	Akute myeloische Leukämie (PT, schwere UEs)	Pneumonitis (PT, UE)	Hand-Fuß-Syndrom (PT, UE)	Weitere spezifische UEs <sup>a</sup>
OlympiAD (2. Datenschnitt: 25.09.2017)	ja	nein <sup>b</sup>	nein <sup>b</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a: betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „Anämie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Neutropenie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Übelkeit (PT, UE)“, „Alopezie (PT, UE)“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, UE)“

b: Es liegen keine verwertbaren Daten vor, zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items (Quality of Life Questionnaire – Cancer 30); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

### 2.4.2 Verzerrungspotenzial

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

Tabelle 13: Endpunkübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin

Studie	Studien-ebene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Myelodysplastisches Syndrom (PT, schwere UEs)	Akute myeloische Leukämie (PT, schwere UEs)	Pneumonitis (PT, UE)	Hand-Fuß-Syndrom (PT, UE)	Weitere spezifische UEs <sup>a</sup>
OlympiAD (2. Datenschnitt: 25.09.2017)	N	N	<sup>b</sup>	<sup>b</sup>	H <sup>c</sup>	H <sup>d</sup>	H <sup>c</sup>	H <sup>c</sup>	H <sup>c</sup>	H <sup>c, d</sup>	H <sup>c, d</sup>	H <sup>c, d</sup>
<p>a: betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „Anämie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Neutropenie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Übelkeit (PT, UE)“, „Alopezie (PT, UE)“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, UE)“</p> <p>b: Es liegen keine verwertbaren Daten vor, zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.</p> <p>c: unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei großem Unterschied in der medianen Behandlungsdauer (und damit Beobachtungsdauer) zwischen dem Olaparibarm (251 Tage) und dem Chemotherapiearm (105 Tage)</p> <p>d: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung (Ausnahme: schwere und schwerwiegende spezifische UEs) bzw. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Abbruch (Abbruch wegen UEs)</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items (Quality of Life Questionnaire – Cancer 30); PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>												

Für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen über die Symptomskalen bzw. die Funktionsskalen des Instruments EORTC QLQ-C30, liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Für die Ergebnisse zu diesen Endpunkten erfolgt daher keine Einschätzung des Verzerrungspotenzials.

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

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen wird als hoch eingestuft. Für die Ergebnisse der nicht schweren oder nicht schwerwiegenden UEs der Studie OlympiAD (Pneumonitis, Hand-Fuß-Syndrom und einen Teil der weiteren spezifischen UEs) sowie für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs ergibt sich dies aufgrund des offenen Studiendesigns. Mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aller UE-Endpunkte (zusätzlich) wegen unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen als hoch eingestuft. Dies ist darin begründet, dass die Beobachtungszeit für die Endpunkte zu Nebenwirkungen maßgeblich durch die Krankheitsprogression gesteuert ist (siehe Abschnitt 2.7.4.2).

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den UE-Endpunkten wegen der aus seiner Sicht einheitlichen Erhebung gemeinsam. Mit diesem Vorgehen kommt der pU ebenfalls zur Einschätzung eines hohen Verzerrungspotenzials, wobei er als Grund ausschließlich das offene Studiendesign angibt.

### **2.4.3 Ergebnisse**

Tabelle 14 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Olaparib bei Patientinnen und Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs und schweren UEs (CTCAE  $\geq$  Grad 3) sind in Anhang A dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten sind in Anhang B dargestellt.

In die Nutzenbewertung sind ausschließlich die Ergebnisse des 2. Datenschnitts eingeflossen (25.09.2017), bei dem es sich um den a priori geplanten, finalen Datenschnitt der Studie handelt (siehe dazu auch Abschnitt 2.3.1 bzw. 2.7.4.3.3).

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Olaparib		Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes <sup>a</sup>		Olaparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes <sup>a</sup>  HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	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 (%)	
<b>OlympiAD (2. Datenschnitt: 25.09.2017 )</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben	205	19,25 [17,15; 21,55] 130 (63,4)	97	17,12 [13,86; 21,85] 62 (63,9)	0,90 [0,66; 1,23]; 0,513 <sup>c</sup>
<b>Morbidität</b>					
<b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</b>					
keine verwertbaren Daten <sup>d</sup>					
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
<b>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen</b>					
keine verwertbaren Daten <sup>d</sup>					
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	205	0,2 [k. A.] 200 (97,6)	91	0,2 [k. A.] 87 (95,6)	–
SUEs	205	n. e. [k. A.] 34 (16,6)	91	n. e. [k. A.] 15 (16,5)	0,55 [0,28; 1,11]; 0,098
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	205	n. e. [k. A.] 78 (38,0)	91	n. e. [k. A.] 45 (49,5)	0,45 [0,29; 0,69]; < 0,001
Abbruch wegen UEs	205	n. e. [k. A.] 10 (4,9)	91	22,3 [k. A.] 7 (7,7)	0,29 [0,09; 0,95]; 0,042
myelodysplastisches Syndrom (PT, schwere UEs)	205	0 (0)	91	0 (0)	n. b.
akute myeloische Leukämie (PT, schwere UEs)	205	0 (0)	91	0 (0)	n. b.
Pneumonitis (PT, UE)	205	0 (0)	91	0 (0)	n. b.
Hand-Fuß-Syndrom (PT, UE)	205	n. e. [k. A.] 1 (0,5)	91	n. e. [k. A.] 19 (20,9)	0,02 [0,01; 0,07]; < 0,001
Anämie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)	205	n. e. [k. A.] 32 (15,6)	91	n. e. [k. A.] 4 (4,4)	2,22 [1,05; 4,69]; 0,037

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Olaparib		Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes <sup>a</sup>		Olaparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes <sup>a</sup>
	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]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>					
Neutropenie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)	205	n. e. [k. A.] 11 (5,4)	91	n. e. [k. A.] 12 (13,2)	0,32 [0,13; 0,79]; 0,014
Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)	205	n. e. [k. A.] 2 (1,0)	91	n. e. [k. A.] 5 (5,5)	0,03 [0,00; 0,22]; < 0,001
Übelkeit (PT, UE)	205	1,6 [k. A.] 119 (58,0)	91	14,5 [k. A.] 32 (35,2)	1,69 [1,20; 2,37]; 0,003
Alopezie (PT, UE)	205	n. e. [k. A.] 7 (3,4)	91	n. e. [k. A.] 12 (13,2)	0,12 [0,04; 0,34]; < 0,001
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, UE)	205	7,9 [k. A.] 106 (51,7)	91	1,5 [k. A.] 56 (61,5)	0,58 [0,40; 0,83]; 0,003
a: Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin nach Wahl der Ärztin oder des Arztes b: HR und KI aus Log-Rank-Teststatistik; p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils ohne Stratifizierung, sofern nicht anders angegeben c: HR und KI aus Log-Rank-Teststatistik; p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses, Estrogenrezeptor- und / oder Progesteronrezeptorstatus und vorherige platinbasierte Chemotherapie des Brustkrebses d: zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items (Quality of Life Questionnaire – Cancer 30); PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Auf Basis der verfügbaren Daten können für die Endpunkte Gesamtüberleben sowie Hand-Fuß-Syndrom maximal Hinweise und für die übrigen Endpunkte aufgrund des hohen

Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise auf bzw. für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe auch Abschnitt 2.4.2 bzw. 2.7.4.2).

## **Mortalität**

### ***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 (siehe Abschnitt 2.4.4).

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für den Endpunkt Gesamtüberleben den Zusatznutzen insgesamt als nicht belegt ansieht. Zwar beschreibt der pU die Effektmodifikation, allerdings stuft er alle Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant ein und berücksichtigt sie daher nicht bei der Ableitung des Zusatznutzens (siehe Abschnitt 2.7.4.3.4).

## **Morbidität**

### ***Symptomskalen des EORTC QLQ-C30***

Für Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen des krebsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30, liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für Endpunkte der Symptomatik anhand der Symptomskalen des krebsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 basierend auf den von ihm herangezogenen Operationalisierungen über alle Skalen hinweg einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableitet.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### ***Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30***

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand der Funktionsskalen des krebsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30, liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der Funktionsskalen des krebsspezifischen Instruments EORTC

QLQ-C30 basierend auf den von ihm herangezogenen Operationalisierungen über alle Skalen hinweg einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableitet.

### **Nebenwirkungen**

Bei den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen nimmt der pU keine endpunktspezifische Ableitung des Zusatznutzens vor, sondern leitet über alle UE-Endpunkte hinweg einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ab. Daher wird nachfolgend auf die Beschreibung der endpunktspezifischen Einschätzung des pU verzichtet.

### ***SUEs***

Für den Endpunkt 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.

### ***Schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ )***

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) 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). Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Olaparib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### ***Abbruch wegen UEs***

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs 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). Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Olaparib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### ***Myelodysplastisches Syndrom, akute myeloische Leukämie und Pneumonitis***

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.

### ***Hand-Fuß-Syndrom (PT, UE)***

Für den Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom (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 eine hohe Aussagesicherheit trotz hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse vor. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Olaparib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

***Anämie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad  $\geq 3$ )***

Für den Endpunkt Anämie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigt sich 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.

***Neutropenie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad  $\geq 3$ )***

Für den Endpunkt Neutropenie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) 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). Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Olaparib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

***Gefäßerkrankungen (Systemorganklasse [SOC], schwere UEs CTCAE-Grad  $\geq 3$ )***

Für den Endpunkt Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) 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). Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Olaparib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

***Übelkeit (PT, UE)***

Für den Endpunkt Übelkeit (PT, UE) zeigt sich 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.

***Alopezie (PT, UE)***

Für den Endpunkt Alopezie (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). Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Olaparib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

***Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, UE)***

Für den Endpunkt allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, 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). Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Olaparib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

#### 2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Bewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- vorherige Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms (ja / nein)
- Hormonrezeptorstatus (ER- und / oder PgR-positiv / ER- und PgR-negativ)
- BRCA-Mutationstyp (1 / 2 / 1 und 2)
- Alter bei Randomisierung (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (Männer / Frauen)
- Region (Asien / Europa / andere)
- Abstammung (kaukasischer Abstammung / andere)

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

Für die Nutzenbewertung liegen die Subgruppenanalysen für die Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen vollständig vor. Da für den EORTC-Fragebogen keine verwertbaren Daten vorliegen, wurden auch die Subgruppenanalysen für die betroffenen Endpunkte nicht betrachtet.

Tabelle 15 stellt die Subgruppenergebnisse von Olaparib im Vergleich mit einer Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes (Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin) dar.

Tabelle 15: Subgruppen (Mortalität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Olaparib		Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes <sup>a</sup>		Olaparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes <sup>a</sup>	
	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] <sup>b, c</sup>	p-Wert <sup>d</sup>
<b>OlympiAD (2. Datenschnitt: 25.09.2017)</b>						
<b>Gesamtüberleben</b>						
vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses						
ja	146	18,8 [16,3; 20,4] 100 (68,5)	69	17,2 [13,5; 27,2] 41 (59,4)	1,13 [0,79; 1,64]	0,519
nein	59	22,6 [17,8; n. b.] 30 (50,8)	28	14,7 [11,0; 21,3] 21 (75,0)	0,51 [0,29; 0,90]	0,013
Gesamt					Interaktion <sup>e</sup> :	0,0215
a: Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin b: HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell ohne Stratifizierungsfaktoren c: In Modul 4 A des Dossiers verwendet der pU eine andere Methodik zur Effektschätzung als im Studienbericht, dargestellt sind die Angaben aus der präspezifizierten Subgruppenanalyse des Studienberichts (siehe auch Abschnitt 2.7.4.3.4) d: p-Wert: Log-Rank-Test ohne Stratifizierung e: Likelihood-Ratio-Test HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus						

### Mortalität

Aus den vorliegenden Subgruppenanalysen ergibt sich eine Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben durch das Merkmal vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich für Patientinnen und Patienten mit vorheriger Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Subgruppe kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für Patientinnen und Patienten ohne vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib im Vergleich mit einer Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes (Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin). Daraus ergibt sich für diese Subgruppe ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der das Ergebnis der Subgruppenanalyse nicht bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt. Zwar beschreibt der pU die Effektmodifikation als „in dieser Therapiesituation bemerkenswert, da bisher keine vergleichbaren Resultate gezeigt werden konnten“, er stuft die Subgruppenanalysen allerdings insgesamt als nicht fazitrelevant ein (siehe Abschnitt 2.7.4.3.4).

## **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 [10].

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 16).

#### **Bestimmung der Endpunktkategorie für Endpunkte zu 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. Sofern ein statistisch signifikanter Effekt vorliegt, wird für diese Endpunkte eine Einordnung vorgenommen und diese nachfolgend begründet.

#### ***Abbruch wegen UEs***

Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass die Mehrheit der UEs, die zu einem Therapieabbruch geführt haben, schwer (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) waren. Daher wird der Endpunkt Abbruch wegen UEs der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

#### ***Übelkeit (PT, UE)***

Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass der Großteil der Ereignisse bei diesem Endpunkt nicht schwer (CTCAE-Grad  $< 3$ ) war. Daher wird der Endpunkt Übelkeit der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

***Hand-Fuß-Syndrom (PT, UE)***

Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass der Großteil der Ereignisse bei diesem Endpunkt nicht schwer (CTCAE-Grad < 3) war. Lediglich 2 der 19 Patientinnen und Patienten im Chemotherapiearm hatten ein Ereignis mit CTCAE-Grad 3. Daher wird der Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

***Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, UE)***

Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass der Großteil der UEs bei diesem Endpunkt nicht schwer (CTCAE-Grad < 3) war. Daher wird der Endpunkt Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Olaparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin

<b>Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe</b>	<b>Olaparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes<sup>a</sup> Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>b</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>c</sup></b>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben		
vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses		
ja	18,8 vs. 17,2 Monate HR: 1,13 [0,79; 1,64]; 0,519	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
nein	22,6 vs. 14,7 Monate HR: 0,51 [0,29; 0,90]; 0,013 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität 0,85 ≤ KI <sub>o</sub> < 0,95 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
<b>Morbidität</b>		
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen		
	keine verwertbaren Daten <sup>d</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen		
	keine verwertbaren Daten <sup>d</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	n. e. vs. n. e. HR: 0,55 [0,28; 1,11]; 0,098	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	n. e. vs. n. e. HR: 0,45 [0,29; 0,69]; < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwie- gende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,75 und Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. 22,3 Monate HR: 0,29 [0,09; 0,95]; 0,042 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwie- gende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI <sub>o</sub> < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
myelodysplastisches Syndrom (PT, schwere UEs)	Ereignisanteile: 0 % vs. 0 % HR: n. b. <sup>e</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
akute myeloische Leukämie (PT, schwere UEs)	Ereignisanteile: 0 % vs. 0 % HR: n. b. <sup>e</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Pneumonitis (PT, UE)	Ereignisanteile: 0 % vs. 0 % HR: n. b. <sup>e</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Olaparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin (Fortsetzung)

<b>Endpunktkategorie Endpunkt Subskala Effektmodifikator Subgruppe</b>	<b>Olaparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes<sup>a</sup> Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>b</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>c</sup></b>
Hand-Fuß-Syndrom (PT, UE)	n. e. vs. n. e. HR: 0,02 [0,01; 0,07]; < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis <sup>f</sup>	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Anämie (PT, schwere UEs CTCAE- Grad ≥ 3)	n. e. vs. n. e. HR: 2,22 [1,05; 4,69]; 0,037 HR: 0,45 [0,21; 0,95] <sup>g</sup> Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwie- gende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI <sub>0</sub> < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Neutropenie (PT, schwere UEs CTCAE- Grad ≥ 3)	n. e. vs. n. e. HR: 0,32 [0,13; 0,79]; 0,014 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI <sub>0</sub> < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)	n. e. vs. n. e. HR: 0,03 [0,00; 0,22]; < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwie- gende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,75 und Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Übelkeit (PT, UE)	1,6 vs. 14,5 Monate HR: 1,69 [1,20; 2,37]; 0,003 HR: 0,59 [0,42; 0,83] <sup>g</sup> Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI <sub>0</sub> < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Alopezie (PT, UE)	n. e. vs. n. e. HR: 0,12 [0,04; 0,34]; < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, UE)	7,9 vs. 1,5 Monate HR: 0,58 [0,40; 0,83]; 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: gering

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Olaparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin (Fortsetzung)

a: Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin nach Wahl der Ärztin oder des Arztes  
b: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt  
c: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)  
d: Es liegen keine verwertbaren Daten vor, zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.  
e: Da in beiden Studienarmen keine Ereignisse auftraten, kann das HR nicht geschätzt werden.  
f: Die Aussagesicherheit wird trotz des hohen Verzerrungspotenzials nicht herabgestuft (siehe Abschnitt 2.7.4.2).  
g: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR; Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze Konfidenzintervall; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items (Quality of Life Questionnaire – Cancer 30); n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

## 2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Olaparib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gesamtüberleben                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ für Patientinnen und Patienten ohne vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul> </li> </ul>	
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ schwere UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> <li>▪ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering</li> <li>▪ Neutropenie (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß beträchtlich</li> <li>▪ Gefäßerkrankungen (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> </ul>	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anämie (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering</li> </ul>
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hand-Fuß-Syndrom: Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> <li>▪ Alopezie: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> <li>▪ Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering</li> </ul>	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übelkeit: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering</li> </ul>
Zur Morbidität sowie gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: unerwünschtes Ereignis	

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

Tabelle 18: Olaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	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 <sup>b, c</sup> .	<b>Capecitabin</b> oder <b>Vinorelbin</b> oder <b>Eribulin</b> oder ggf. eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten ohne vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen<sup>d</sup></li> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit vorheriger Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen<sup>d</sup></li> </ul>
<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 <b>fett</b> 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 <math>\geq 2</math> 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>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht insofern von derjenigen des pU ab, dass dieser die Effektmodifikation durch das Merkmal vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses bei der Ableitung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt und für alle Patientinnen und Patienten 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.

## 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

### OlympiAD

AstraZeneca. Assessment of the efficacy and safety of olaparib monotherapy versus physicians choice chemotherapy in the treatment of metastatic breast cancer patients with germline BRCA1/2 mutations (OlympiAD): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.06.2019 [Zugriff: 31.07.2019]. URL: [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02000622?show\\_locs=Y](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02000622?show_locs=Y).

AstraZeneca. A phase 3, open label, randomised, controlled, multi-centre study to assess the efficacy and safety of olaparib monotherapy versus physicians choice chemotherapy in the treatment of metastatic breast cancer patients with germline BRCA1/2 mutations [online]. In: JAPIC Clinical Trials Information. 17.12.2018 [Zugriff: 31.07.2019]. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?japicId=JapicCTI-142527>.

AstraZeneca. A phase III, open label, randomised, controlled, multi-centre study to assess the efficacy and safety of olaparib monotherapy versus physician's choice chemotherapy in the treatment of metastatic breast cancer patients with germline BRCA1/2 mutations [online]. In: Clinical Trials Peruvian Registry. 26.02.2019 [Zugriff: 31.07.2019]. URL: <https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=033-14>.

AstraZeneca. A phase III, open label, randomised, controlled, multi-centre study to assess the efficacy and safety of olaparib monotherapy versus physician's choice chemotherapy in the treatment of metastatic breast cancer patients with germline BRCA1/2 mutations [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 31.07.2019]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-005137-20](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005137-20).

AstraZeneca. Assessment of the efficacy and safety of olaparib monotherapy versus physicians choice chemotherapy in the treatment of metastatic breast cancer patients with germline BRCA1/2 mutations (OlympiAD): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.06.2019 [Zugriff: 31.07.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02000622>.

AstraZeneca. A phase III, open label, randomised, controlled, multi-centre study to assess the efficacy and safety of olaparib monotherapy versus physician's choice chemotherapy in the treatment of metastatic breast cancer patients with germline BRCA1/2 mutations: study D0819C00003; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

AstraZeneca. A phase III, open label, randomised, controlled, multi-centre study to assess the efficacy and safety of olaparib monotherapy versus physician's choice chemotherapy in the treatment of metastatic breast cancer patients with germline BRCA1/2 mutations: final analysis of overall survival and safety update; study D0819C00003; clinical study report addendum [unveröffentlicht]. 2018.

AstraZeneca. A phase III, open label, randomised, controlled, multi-centre study to assess the efficacy and safety of olaparib monotherapy versus physician's choice chemotherapy in the treatment of metastatic breast cancer patients with germline BRCA1/2 mutations; study D0819C00003; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.

AstraZeneca. A phase III, open label, randomised, controlled, multi-centre study to assess the efficacy and safety of olaparib monotherapy versus physician's choice chemotherapy in the treatment of metastatic breast cancer patients with germline BRCA1/2 mutations; study D0819C00003; outputs: tables and figures (1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> extended OS) [unveröffentlicht]. 2019.

Robson ME, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med* 2017; 377(6): 523-533.

Robson ME, Tung N, Conte P, Im SA, Senkus E, Xu B et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2019; 30(4): 558-566.

## **2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

### **2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)**

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

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 (siehe Abschnitt 2.7.3.1).

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

### **2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4)**

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiena Auswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Olaparib im Vergleich mit Capecitabin, Vinorelbin und Eribulin in der 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. 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. 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.

Die Bewertung soll anhand verschiedener Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erfolgen, die aus Sicht des pU patientenrelevant sind. Die Bewertung soll auf Basis von RCTs erfolgen.

Die Fragestellung sowie die Ein- und Ausschlusskriterien des pU sind bis auf folgenden Aspekt sachgerecht.

### **Endpunkte**

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht

unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.7.4.3.2 zu finden.

### **2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4)**

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

#### **2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung**

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

#### **Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

##### ***Studienliste des pU***

Die Überprüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

##### ***Bibliografische Recherche***

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

##### ***Suche in Studienregistern***

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

##### ***Zusammenfassung***

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Dabei wurden keine zusätzlich relevanten Studien zu Olaparib identifiziert, auch nicht gegenüber den vom pU nicht berücksichtigten Therapiealternativen einer Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie.

### **2.7.3.2 Studienpool**

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1) des Dossiers.

Der pU schließt die Studie OlympiAD zum direkten Vergleich von Olaparib gegenüber einer Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes in seine Bewertung ein. In beiden Studienarmen wurde für alle Patientinnen und Patienten die individuelle Therapiewahl vor 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. Es handelt sich um eine Multikomparator-Studie, bei der die Ärztinnen und Ärzte frei zwischen Capecitabin, Vinorelbin und Eribulin wählen konnten. Im Kontrollarm erhielten 41 Patientinnen und Patienten Capecitabin, 16 erhielten Vinorelbin und 34 erhielten Eribulin. Alle 3 in der Studie einsetzbaren Chemotherapien sind also mögliche Therapieoptionen der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Studien von Olaparib im Vergleich zu den weiteren vom G-BA festgelegten Therapieoptionen wurden nicht identifiziert (siehe Abschnitt 2.7.1). Der Komparatorarm wird insgesamt als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen. Die Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib geeignet und wird in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen (siehe Abschnitt 2.3.1).

### **2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4)**

#### **2.7.4.1 Studiendesign und Population**

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.1, 4.2.5.2 und 4.3.1.2.1) des Dossiers.

#### **Studiendesign**

Der pU gibt an, die Studienbeschreibung gemäß den Anforderungen des Consolidated-Standards-of-Reporting-Trials(CONSORT)-Statements (Punkte 2b bis 14) sowie dem CONSORT-Flowchart vorzunehmen. Das Vorgehen ist sachgerecht. Erläuterungen zum Studiendesign der eingeschlossenen Studie OlympiAD sind Abschnitt 2.3.1 zu entnehmen.

#### **Population**

Der pU nennt in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.2 eine Reihe von Patientencharakteristika, anhand derer er die Population der Studie OlympiAD charakterisiert. Die gewählten Merkmale ermöglichen eine ausreichende Charakterisierung der Studienpopulation. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden diejenigen Patientencharakteristika dargestellt, die für die Bewertung von Bedeutung sind. Weitere Erläuterungen zur Studienpopulation der eingeschlossenen Studie OlympiAD sind Abschnitt 2.3.1 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Der pU verweist darauf, dass die Patientencharakteristika der Population in der Studie OlympiAD weitgehend denen der Patientinnen und Patienten in Deutschland gleichen (beispielsweise Alter, Männeranteil, ethnische Herkunft, Tumordifferenzierungsgrad, Vorbehandlung). Er bezieht sich dabei auf die von der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO) in Deutschland regelmäßig retrospektiv und stichprobenartig erhobenen Daten zur Versorgungslage beim Mammakarzinom, die der pU nach seinen Angaben so genau wie möglich auf die Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung zuschneiden und auswerten lassen hat [11-13]. Insgesamt geht der pU von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie OlympiAD auf den deutschen Versorgungskontext aus.

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

#### **2.7.4.2 Verzerrungspotenzial**

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.4 des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbogen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Das geplante Vorgehen des pU ist sachgerecht.

Die Angaben des pU zum endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene) befinden sich in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.2.2 und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.1 und Anhang 4-F des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A, Anhang 4-E.

#### **Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial**

Der Bewertung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials für die Ergebnisse der Studie OlympiAD wird zugestimmt.

#### **Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial**

##### ***Mortalität***

Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben stuft der pU das Verzerrungspotenzial als niedrig ein. Der Einschätzung des pU wird zugestimmt.

##### ***Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Die vom pU vorgelegten Daten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar. Dies wird in Abschnitt 2.7.4.3.2

erläutert. Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials für die Ergebnisse dieser Endpunkte entfällt daher.

### ***Nebenwirkungen***

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den UE-Endpunkten wegen der einheitlichen Erhebung gemeinsam. Dies ist nicht adäquat, weil bei den jeweiligen Endpunkten verschiedene Ursachen für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vorliegen. Für die Ergebnisse der UEs stuft der pU das Verzerrungspotenzial als hoch ein. Dieser Einschätzung wird für die jeweiligen Ergebnisse der UE-Endpunkte zugestimmt, jedoch weicht die Begründung teilweise ab.

Als Grund gibt der pU ausschließlich das offene Studiendesign an. Dies trifft für die Ergebnisse der nicht schweren oder nicht schwerwiegenden UEs der Studie OlympiAD (Pneumonitis, Hand-Fuß-Syndrom und einen Teil der weiteren spezifischen UEs) sowie für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs zu.

Mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen aller UE-Endpunkte zusätzlich wegen unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen als hoch eingestuft. Diese Endpunkte wurden in der Studie OlympiAD bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung erhoben. Der Abbruch der Studienbehandlung erfolgte überwiegend bei Auftreten einer Krankheitsprogression. Die Beobachtungszeit für die Endpunkte zu Nebenwirkungen wird somit maßgeblich durch die Krankheitsprogression gesteuert. In der Studie OlympiAD haben zum 2. Datenschnitt hohe Anteile an Patientinnen und Patienten die Behandlung abgebrochen (ca. 87 % im Olaparibarm und ca. 94 % im Chemotherapiearm), wobei die meisten Behandlungsabbrüche aufgrund von Krankheitsprogression erfolgten (ca. 76 % im Olaparibarm und ca. 72 % im Chemotherapiearm der Studienpopulation). Wegen eines möglichen Zusammenhangs zwischen Krankheitsprogression und diesen UE-Endpunkten liegen unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor. Die Krankheitsprogression trat im Chemotherapiearm deutlich früher auf, wodurch das Verhältnis der medianen Behandlungszeit des Kontrollarms gegenüber der des Olaparibarms bei etwa 42 % liegt (ca. 251 Tage im Olaparibarm und ca. 105 Tage im Chemotherapiearm). Die Annahme, dass Beobachtungszeiten nicht aus informativen Gründen verkürzt sind, ist potenziell nicht gegeben.

Für das spezifische UE Hand-Fuß-Syndrom wird aufgrund der Größe des Effekts (HR [95 %-KI]: 0,02 [0,01; 0,07]) die Aussagesicherheit trotz hohem Verzerrungspotenzial nicht herabgestuft.

### **2.7.4.3 Ergebnisse**

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5) und zu Studienergebnissen in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

### **2.7.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse**

#### **Statistische Methodik und Effektmaße**

Der pU legt in Modul 4 A zur Auswertung aller Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen Ereigniszeitanalysen vor. Zur Berechnung des Effektmaßes Hazard Ratio mit dazugehörigem 95 %-Konfidenzintervall verwendet der pU für den Endpunkt Gesamtüberleben, wie im statistischen Analyseplan der Studie OlympiAD geplant, nach Stratifizierungsvariablen bei Randomisierung stratifizierte Log-Rank-Teststatistiken. Der Vergleich der Behandlungsgruppen basiert auf dem stratifizierten Log-Rank-Test. Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen zieht der pU unstratifizierte Log-Rank-Teststatistiken und Log-Rank-Tests heran. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Zu den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität legt der pU keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2), weshalb die statistische Methodik nicht kommentiert wird.

#### **Sensitivitätsanalysen**

Der pU erläutert in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.4 des Dossiers, dass für den primären Endpunkt Sensitivitätsanalysen geplant wurden und dass bei hohem Verzerrungspotenzial der Ergebnisse eines Endpunkts, wenn möglich weitere Operationalisierungen analysiert werden sollten. Die Sensitivitätsanalysen seien im Detail im jeweiligen Abschnitt des betreffenden Endpunkts beschrieben. Der Abschnitt zur Methodik selbst enthält keine Angaben dazu, welche Sensitivitätsanalysen im Ergebnisteil des Moduls 4 A dargestellt werden und welche Methoden für diese verwendet wurden. Aus den Abschnitten zu den einzelnen Endpunkten (Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.1) geht, außer bei Endpunkten zu Nebenwirkungen, nicht eindeutig hervor, welche Analysen Hauptanalysen und welche Sensitivitätsanalysen sind. Die für diese Nutzenbewertung ausgewählten Analysen werden im Kommentar zur Verzerrungspotenzialbewertung des pU bewertet (siehe Abschnitt 2.7.4.2).

### **2.7.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte**

#### ***Mortalität***

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

In der Studie OlympiAD ist das Gesamtüberleben operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglicher Ursache. Es werden die Daten aus der a priori geplanten finalen Analyse des Gesamtüberlebens herangezogen (2. Datenschnitt vom 25.09.2017, siehe Abschnitte 2.3.1 sowie 2.7.4.3.3).

#### ***Morbidität***

- Progressionsfreies Überleben (PFS): nicht eingeschlossen
  - PFS (radiologisch beurteilt durch ein zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee [BICR]) auf Basis der RECIST-Kriterien: nicht eingeschlossen

PFS war in der OlympiAD-Studie operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten objektiven Krankheitsprogression oder bis zum Tod jedweder Ursache. Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgte durch ein zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee (BICR) ausschließlich anhand bildgebender Verfahren unter Anwendung RECIST-Kriterien (Version 1.1 [14]). Das PFS (beurteilt durch das BICR) wurde nur zum primären Datenschnitt ausgewertet (09.12.2016, nach ca. 230 PFS-Ereignissen [BICR-bestätigt]) und stellte somit die finale Analyse für diesen Endpunkt dar.

Die Operationalisierung des PFS in der OlympiAD-Studie stützt sich bei diesem Endpunkt ausschließlich auf eine bildgebendes Verfahren und nicht auf eine von den Patientinnen und Patienten wahrgenommene Symptomatik. In der vorliegenden Operationalisierung ist das PFS somit nicht patientenrelevant. Der Endpunkt wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

- PFS2 (beurteilt durch die Ärztin oder den Arzt auf Basis jeweiliger Routinemethoden [z. B. radiologisch oder symptomatisch]): nicht eingeschlossen

PFS2 war in der OlympiAD-Studie definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur 2. Progression oder bis zum Tod jedweder Ursache. Die Bestimmung der 2. Progression erfolgte durch die Ärztin oder den Arzt. Die Krankheitsprogression konnte dabei sowohl radiologisch als auch über eine in den Studienunterlagen nicht näher definierte Symptomatik festgestellt werden. In Modul 4 A wertet der pU für das PFS2 alle Patienten die Zeit bis zur 2. Progression (unabhängig davon, ob über bildgebende Verfahren oder Symptomatik gemessen) bzw. bis zum Tod im Sinne eines kombinierten Endpunkts gemeinsam aus.

Der Endpunkt PFS2 wird für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. Dies ist darin begründet, dass in diesen Endpunkt neben symptomatischen Ereignissen auch solche Ereignisse eingehen, die auf einem bildgebenden Verfahren beruhen. Relevant für die Nutzenbewertung wäre allerdings eine Auswertung allein derjenigen Patientinnen und Patienten, die einen symptomatischen Progress erlitten haben. Entsprechende Daten wurden allerdings in der Studie nicht erhoben.

In den Studienunterlagen findet sich eine aufgeschlüsselte Darstellung zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts dazu, wie viele Patientinnen und Patienten mit einem radiologischen Progress, einem symptomatischen Progress, einem anderen (nicht näher definierten) Progress bzw. mit dem Ereignis Tod in die PFS2-Analyse eingehen. Diese Auswertung ist für die Nutzenbewertung jedoch nicht interpretierbar. So geht aus den Studienunterlagen nicht hervor, nach welchen Kriterien ein Progress als symptomatisch eingestuft wurde, sodass die Beurteilung der Patientenrelevanz nicht möglich ist. Zudem ist durch die Art der Erhebung nicht garantiert, dass alle Patientinnen und Patienten mit einem symptomatischen Progress auch als solche erfasst wurden. Gemäß den Angaben im Studienbericht gingen in den Endpunkt PFS2 ca. 8 % symptomatische Ereignisse ein. Da jedoch keine Mehrfachnennung der Ereignisse möglich war, konnten folglich auch

Patientinnen und Patienten mit einem radiologischen Progress (betrif ca. 60 % aller PFS2-Ereignisse) gleichzeitig einen symptomatischen Progress gehabt haben, ohne dass dies erfasst worden wäre. Insgesamt wird der Endpunkt PFS2 daher für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

- vom pU als symptomatischer Progress bezeichneter Endpunkt (post hoc definiert): nicht eingeschlossen

Zusätzlich zu den in der Studie geplanten Auswertungen des Progresses (PFS sowie PFS2) legt der pU ergänzend in Modul 4 A die Analyse eines Endpunktes vor, den er als „symptomatischen Progress“ bezeichnet. Dieser Endpunkt wurde post hoc definiert als Zeit von der Randomisierung bis zu einem PFS-Ereignis und einhergehender Verschlechterung der Symptomatik bzw. gesundheitsbezogener Lebensqualität (erfasst über den EORTC QLQ-C30-Fragebogen [exklusive der Subskalen Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten]). Der Endpunkt galt als erreicht, wenn in einem Zeitraum von  $\pm 7$  Wochen Ereignisse in beiden Einzelkomponenten aufgetreten sind. Relevant war der erste Zeitpunkt, an dem beide Ereignisse eingetreten sind, d. h. das spätere von beiden Ereignissen.

Die vom pU post hoc gewählte Operationalisierung ist nicht geeignet, die symptomatische Progression hinreichend zu erfassen. Es handelt es sich um einen post hoc definierten Endpunkt, den der pU selbst lediglich ergänzend darstellt. Zwar werden mit dem EORTC-Fragebogen verschiedene Symptome und Teilbereiche der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst. Allerdings ist fraglich, ob alle mit dem EORTC erhobenen Skalen (Symptome oder gesundheitsbezogene Lebensqualität) geeignet sind, Symptome einer Progression zu erfassen. Zudem ist unklar, ob die in der Studie tatsächlich aufgetretenen Verschlechterungen auf den EORTC-Skalen auf eine Progression zurückzuführen sind. Sie können einerseits auch unabhängig von einer Progression aufgetreten sein und andererseits die Nebenwirkungen einer Therapie abbilden. Dies gilt insbesondere unter dem Aspekt, dass in der vom pU vorgelegten Operationalisierung beide Ereignisse (radiologischer Progress und Verschlechterung der Symptome / der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels EORTC-Fragebogen) innerhalb eines relativ großen Zeitraum von 7 Wochen auftreten konnten. Die Wahl des Zeitraums von 7 Wochen begründet der pU nicht hinreichend. Darüber hinaus ist fraglich, ob nicht auch weitere Symptome als die mit den EORTC-Skalen erfassten (wie beispielsweise skelettale Ereignisse u. a.) auf eine symptomatische Progression hinweisen. Insgesamt ist die kombinierte Auswertung beider Einzelkomponenten aus genannten Gründen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

Eine Erhebung des Endpunkts symptomatische Progression ist zwar grundsätzlich zu begrüßen. Die vom pU gewählte Operationalisierung dieses Endpunkts ist allerdings nicht geeignet, die Ereignisse der symptomatischen Krankheitsprogression zu erfassen. So sollten beispielsweise die für die Progression relevanten Symptome möglichst vorab definiert werden.

- Tumoransprechen: nicht eingeschlossen

Unter dem Begriff Tumoransprechen werden im Dossier des pU verschiedene Auswertungen zusammengefasst (objektive Ansprechrate, Krankheitskontrollrate, Zeit bis zum Beginn des Ansprechens sowie Dauer des Ansprechens). Diese Endpunkte wurden analog zum PFS auf der Basis bildgebender Verfahren nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) erhoben. Gemäß den Angaben des pU ist das Tumoransprechen ein direktes Maß für das Therapieansprechen und die Tumorlast und sei insgesamt als patientenrelevant einzustufen.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Die Beurteilung des Tumoransprechens erfolgt in der Studie ausschließlich auf der Basis bildgebender Verfahren und nicht über eine von der Patientin oder dem Patienten spürbaren Symptomatik. Daher ist der Endpunkt Tumoransprechen in den dargestellten Operationalisierungen nicht patientenrelevant.

- Zeit bis zur Folgetherapie: nicht eingeschlossen

Unter der Zeit bis zur Folgetherapie werden verschiedene Auswertungen zusammengefasst (Zeit bis zur 1. Folgetherapie, Zeit bis zur 2. Folgetherapie, Zeit bis zur 1. nachfolgenden Chemotherapie sowie Zeit bis zur 2. nachfolgenden Chemotherapie). Diese Endpunkte waren jeweils operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur 1. / 2. Folgetherapie bzw. 1. / 2. Chemotherapie jeweils nach Abschluss der Studienbehandlung oder bis zum Tod. Die Patientenrelevanz begründet der pU damit, dass der Beginn einer Folgetherapie gleichzusetzen sei mit der Verschlechterung des Gesundheitszustands und dass sich die durch eine Chemotherapie verursachten Nebenwirkungen negativ auf die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten auswirken könnten.

Die Einschätzung des pU ist nicht sachgerecht. Es ist nicht der Beginn einer Folgetherapie als solches relevant, sondern die Frage, welche patientenrelevanten Konsequenzen (z. B. Nebenwirkungen) sich aus dem Einsatz der Folgetherapie ergeben. Entsprechend patientenrelevante Endpunkte sind in der Studie OlympiAD mit der Erhebung von Symptomen, gesundheitsbezogener Lebensqualität und UEs erfasst worden. Es wäre daher insgesamt sinnvoll gewesen, diese Endpunkte länger als bis zur Progression (Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität) bzw. nicht nur 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (UEs) zu untersuchen, um den patientenrelevanten Einfluss der Folgetherapien direkt zu messen.

- Symptomatik, erhoben über EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen): eingeschlossen, es liegen jedoch keine verwertbaren Daten vor

Die Symptomatik wurde in der Studie OlympiAD mittels des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30, Version 3.0 erhoben [15-17].

Der EORTC QLQ-C30 erhebt sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch generelle Symptome von Krebspatientinnen und -patienten. Das Instrument besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus, Funktionsskalen sowie Symptomskalen (inklusive

Symptome, die mit einzelnen Items erhoben werden) und dem Item finanzielle Schwierigkeiten. Die Symptomskalen umfassen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation und Diarrhö (für die Funktionsskalen siehe unten zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität). Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 (für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus: 1 bis 7) bewertet und zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten beim globalen Gesundheitsstatus sowie den Funktionsskalen einen besseren Gesundheitszustand bzw. bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität und bei den Symptomskalen stärkere Symptome [18]. Die einzelnen Komponenten des Fragebogens werden separat ausgewertet.

Der pU ordnet die Symptomskalen Fatigue, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen sowie die Einzelsymptome Dyspnoe, Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö der Morbidität zu. Diesem Vorgehen wird gefolgt. Zusätzlich ordnet der pU die Skala finanzielle Schwierigkeiten der Morbidität zu. In die vorliegende Bewertung wird diese Skala jedoch nicht eingeschlossen, da sie kein Symptom abbildet.

Der pU bezieht bei der Ableitung des Zusatznutzen für die einzelnen Skalen dieses Endpunkts primär 3 verschiedene Auswertungen ein:

- a) Mittlere Veränderung gegenüber Studienbeginn (mittels gemischtem Modell mit Messwiederholungen [MMRM]), Analyse zu Woche 18
- b) Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (Zunahme um  $\geq 10$  Punkte bei den Symptomskalen) oder Tod
- c) Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung (Abnahme um  $\geq 10$  Punkte bei den Symptomskalen)

In den Ereigniszeitanalysen hat der pU nur diejenigen Patientinnen und Patienten berücksichtigt, deren Wert zu Studienbeginn unter 90 Punkte (für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung) bzw. über 10 Punkte (für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung) lag.

Alle vom pU vorgelegten Auswertungen sind für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. Dies wird nachfolgend begründet.

- zu a) Die MMRM-Analysen sind für die Nutzenbewertung nicht verwertbar, da sich der Anteil von in den Auswertungen unberücksichtigt gebliebenen Patientinnen und Patienten zwischen den Behandlungsgruppen um mehr als 15 Prozentpunkte unterscheidet. In die Analysen gingen alle Patientinnen und Patienten ein, die mindestens 2 Messwerte (zu Studienbeginn und mindestens 1 Wert danach) besaßen. Aufgrund dieses Kriteriums gehen 7,3 % der Patientinnen und Patienten im Olaparibarm und 24,7 % der Patientinnen und Patienten im Chemotherapiearm nicht in die Auswertung ein, sodass sich eine Differenz von 17,4 Prozentpunkten ergibt (siehe Modul 4 A, Tabelle 4-34 bzw. Tabelle 4-39).

- zu c) Grundsätzlich wird die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung in diesem fortgeschrittenen Krankheitsstadium als inhaltlich sinnvoller angesehen, sodass die Analyse der Zeit bis zur Verbesserung nicht berücksichtigt wird.
- zu b) In der vom pU primär gewählten Responderanalyse b) wurde die Verschlechterung operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur klinisch relevanten Verschlechterung, die bei der nächsten Visite bestätigt wurde, oder Tod. Das gewählte Responsekriterium des pU (Veränderung  $\geq 10$  Punkte) ist dabei adäquat [19]. Allerdings ist die vom pU primär gewählte Operationalisierung nicht sachgerecht. In die Analysen geht nicht nur die Verschlechterung des Wertes um mindestens 10 Punkte, sondern zusätzlich das Ereignis Tod ein. Das Ereignis Tod wird bereits im Endpunkt Gesamtüberleben erfasst. Eine erneute Berücksichtigung in der Auswertung ist nicht sachgerecht. Aus den vorliegenden Informationen lässt sich der Einfluss der Todesereignisse nicht einschätzen. Somit ist eine unabhängige Betrachtung der Morbidität bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht möglich ist.

Da die Berücksichtigung des Todes als Ereignis in zurückliegenden Nutzenbewertungsverfahren bereits kritisiert wurde, legt der pU in Modul 4 A (Anhang 4-G6, S. 427 ff.) seines Dossiers zusätzlich Ergebnisse zu Ereigniszeitanalysen ohne Berücksichtigung von Todesfällen als Ereignis vor.

Aus der in Modul 4 A beschriebenen Operationalisierung ergibt sich, dass bei diesen Analysen Patientinnen und Patienten zu Tag 1 zensiert wurden. Somit gehen zwar formal alle Patientinnen und Patienten in die Analyse ein, dennoch liefern die zu Tag 1 zensierten Patientinnen und Patienten keine zusätzlichen Informationen für die Analyse, sodass sie den gleichen Stellenwert haben wie von vorneherein nicht berücksichtigte Patientinnen und Patienten. Es ist nicht auszuschließen, dass dieser Anteil – ähnlich wie bei der MMRM-Analyse – zwischen den Therapiearmen stark unterschiedlich ist.

- Die Kenntnis dieser zu Tag 1 zensierten und damit de facto unberücksichtigten Patientinnen und Patienten in jedem Studienarm ist erforderlich, um die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts zu beurteilen. Aufgrund dieser Unklarheit wird auch diese Responderanalyse (exkl. Tod als Ereignis) für die Nutzenbewertung als nicht verwertbar angesehen.
- Zeit bis zur ersten Dosis oder Dosiserhöhung eines starken Schmerzmittels: nicht eingeschlossen

Der pU berücksichtigt den Endpunkt der Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Dosis oder Dosiserhöhung eines starken Schmerzmittels (Analgetika, insbesondere Opioide) als ergänzende Analyse im Zusammenhang mit den Endpunkten Verstopfung und Schmerzen (aus den Erhebung mittels EORTC QLQ-C30). Für das Symptom Verstopfung beabsichtigte der pU der Frage nachzugehen, ob dieses Symptom eine Folge der zunehmenden Schmerzen und damit

zusammenhängender verstärkter Nutzung von starken Schmerzmitteln bzw. Opioiden im Chemotherapiearm sein könnte.

Der Endpunkt wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Die Auswertung dieses Endpunkts war in der Studie OlympiAD nicht vorgesehen. Zudem werden die Symptome Schmerz und Verstopfung als Komponente des EORTC QLQ-C30 direkt abgefragt. Für den Endpunkt Schmerz wird zudem die Operationalisierung (Einsatz eines nicht genau definierten Schmerzmittels) als nicht geeignet eingeschätzt, um den Schmerz der Patientinnen und Patienten adäquat abzubilden.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

- gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen): eingeschlossen, es liegen jedoch keine verwertbaren Daten vor

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie OlympiAD mittels des EORTC QLQ-C30, Version 3.0 [15] erhoben (siehe oben). Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität beinhaltet der EORTC QLQ-C30 die Skalen zum globalen Gesundheitsstatus sowie 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion).

Der pU führt für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 die gleichen Analysen durch wie für die Symptomskalen (siehe oben). Diese werden für die vorliegende Nutzenbewertung aus den gleichen Gründen als nicht verwertbar angesehen.

### ***Nebenwirkungen***

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- Gesamtrate SUEs: eingeschlossen
- Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ): eingeschlossen
- Gesamtrate Abbruch wegen UEs: eingeschlossen
- Spezifische UEs: teilweise eingeschlossen

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifische UEs ausgewählt:

- myelodysplastisches Syndrom (PT, schwere UEs)

- akute myeloische Leukämie (PT, schwere UEs)
- Pneumonitis (PT, UE)
- Hand-Fuß Syndrom (PT, UE)
- Anämie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
- Neutropenie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
- Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
- Übelkeit (PT, UE)
- Alopezie (PT, UE)
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, UE)

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungszeiten zwischen dem Olaparib- und dem Chemotherapiearm (siehe Tabelle 10), legt der pU als primäre Analyse für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen jeweils die Auswertung der Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines UEs vor. Die grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven. Dieses Vorgehen ist sachgerecht und wird für die Dossierbewertung übernommen.

#### **2.7.4.3.3 Studienergebnisse**

##### **Datenschnitte der Studie OlympiAD**

Für die Studie waren primär 2 Datenschnitte geplant. Der 1. Datenschnitt erfolgte am 09.12.2016. Dabei wurde eine prädefinierte Analyse des primären Endpunkts PFS durchgeführt, die nach dem Auftreten von ca. 230 PFS-Ereignissen geplant war. Zu diesem Zeitpunkt wurden zudem die weiteren Endpunkte der Studie ausgewertet. Zum 2. Datenschnitt vom 25.09.2017 erfolgte die finale Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben der Studie, die nach ca. 190 Todesfällen geplant war. Für diesen 2. Datenschnitt liegen Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten vor. Diese a priori geplante, finale Analyse dient als Grundlage für die vorliegende Nutzenbewertung.

Darüber hinaus erfolgte am 02.03.2018 nach einer Protokolländerung eine Verlängerung des Follow-ups der Studie um mindestens 2 Jahre für alle Patientinnen und Patienten, die weiterhin aktiv in die weitere Studienteilnahme einwilligten. Die Endpunkterhebung erfolgte in diesen Zeitraum alle 3 Monate (geplant bis Ende 2019). Begründet wird diese post hoc durchgeführte Verlängerungsphase mit Hinweisen darauf, dass eine Teilpopulation möglicherweise einen langfristigen Nutzen einer Therapie mit Olaparib haben könnte. Die weitere Erhebung betraf die Endpunkte Gesamtüberleben, Folgetherapien, SUEs und UEs von speziellem Interesse (myelodysplastisches Syndrom, akute myeloische Leukämie, neue primäre Malignität und Pneumonitis). Die Berichterstattung über diese Nachbeobachtung war alle 6 Monate geplant.

Die ersten beiden Auswertungszeitpunkte des verlängerten Follow-up (3. Datenschnitt vom 16.09.2018 und 4. Datenschnitt vom 03.03.2019) legt der pU in seiner Dossierbewertung ergänzend vor und beschreibt, dass die Auswertungen die Ergebnisse der finalen Analyse (25.09.2017) bestätigen. Der pU zieht diese allerdings nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Er begründet dies damit, dass nicht alle Patienten oder deren Verwandte der verlängerten Erfassung des Überlebens nachträglich zugestimmt haben und es sich somit um keine Auswertung basierend auf der ITT-Population handele.

Das Vorgehen des pU ist sachgerecht. Wie vom pU ausgeführt, ist das ITT-Prinzip bei den Auswertungen des verlängerten Follow-up nicht mehr gewährleistet. Erschwerend kommt hinzu, dass zwischen den Armen unterschiedlich viele Patientinnen und Patienten in die weitere Studienteilnahme eingewilligt haben. Auf die ergänzende Darstellung der Analysen des verlängerten Follow-up (3. und 4. Datenschnitt) wird in der vorliegenden Nutzenbewertung verzichtet.

#### **2.7.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

##### **Methodik**

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde.

Die p-Werte der Interaktionstests für die in der Nutzenbewertung relevanten Ereigniszeitanalysen basieren auf einem Likelihood-Ratio-Test aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariablen. Im Falle von statistisch signifikanten Interaktionstests ( $p < 0,05$ ) präsentiert der pU in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.2 des Dossiers, die Ergebnisse getrennt nach Subgruppen. Diese Methodik ist sachgerecht.

Zur Berechnung des Hazard Ratios mit dazugehörigem 95 %-KI zieht der pU eine unstratifizierte Log-Rank-Teststatistik heran. Der p-Wert für den Vergleich der Behandlungsgruppen stammt aus einem unstratifizierten Log-Rank-Test. Für den Endpunkt Gesamtüberleben weicht dieses Vorgehen von der im statistischen Analyseplan der Studie OlympiAD präspezifizierten Methodik zu Subgruppenanalysen ab. Geplant war, für präspezifizierte Subgruppen das Cox-Proportional-Hazards-Modell zur Effektschätzung zu verwenden. Eine Begründung für die Abweichung liefert der pU nicht. Daher wird in der vorliegenden Nutzenbewertung für den Endpunkt Gesamtüberleben bei statistisch signifikantem Interaktionstest diese im Studienbericht pro Subgruppe dargestellte Effektschätzung zusammen mit dem p-Wert des unstratifizierten Log-Rank-Testes aus Modul 4 A herangezogen. Für alle post hoc durchgeführten Subgruppenanalysen wird im Falle von statistisch signifikanten Interaktionstests die Effektschätzung aus der Log-Rank-Teststatistik akzeptiert.

### Subgruppenmerkmale

Der pU berücksichtigt in seinem Dossier verschiedene Subgruppenmerkmale, die in der Studie OlympiAD für den primären Endpunkt (PFS) a priori geplant waren. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale als relevant erachtet und für die Bewertung herangezogen:

- Vorherige Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms (ja / nein)
- Hormonrezeptorstatus (ER- und / oder PgR-positiv / ER- und PgR-negativ)
- BRCA-Mutationstyp durch Myriad-CDx-Test bestätigt (BRCA1 / BRCA2 / BRCA1 und 2)

Für dieses Subgruppenmerkmal war im Studienbericht a priori die Auswertung der 3 Subgruppen BRCA1, BRCA2, und BRCA 1 und 2 geplant. Der pU schließt die letztgenannte Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit einer BRCA1- und einer BRCA-2-Mutation aus seinen Analysen aus, da in der Studie OlympiAD nur 4 Patientinnen und Patienten eine Mutation in beiden Genen aufwiesen. Das Vorgehen des pU ist sachgerecht [10].

- Region (Asien / Europa / andere)
- Abstammung (kaukasischer Abstammung / andere)
- Geschlecht (Männer / Frauen)

Der pU führt aus, dass er das Subgruppenmerkmal Geschlecht aufgrund des sehr geringen Anteils an Männern in der Studie OlympiAD als nicht sinnvoll erachtet. Das Vorgehen des pU ist sachgerecht [10]. In die Studie OlympiAD wurden insgesamt 7 männliche Patienten eingeschlossen (siehe Tabelle 9). Eine sinnvolle Aussage zu geschlechtsspezifischen Effekten ist daher nicht möglich.

- Alter bei Randomisierung (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)

Für das Subgruppenmerkmal Alter war im Studienprotokoll ursprünglich der Trennwert < 65 Jahre / ≥ 65 Jahre festgelegt. Aufgrund des geringen Anteils an Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre (siehe Tabelle 9) betrachtet der pU zusätzlich eine post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse mit dem Trennwert „medianes Alter“ (44 Jahre). Die post hoc-Festlegung des Trennwertes ist nicht sachgerecht. Für die Nutzenbewertung wird der a priori festgelegte Trennwerts (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre) herangezogen.

Auf die Ergebnisse zum Subgruppenmerkmal „Progressive Erkrankung zum Zeitpunkt der Randomisierung (ja / nein)“ wird in der Dossierbewertung verzichtet. Der pU sieht über dieses Merkmal den Schweregrad der Erkrankung abgebildet. Da allerdings aus den vorliegenden Unterlagen nicht eindeutig hervorgeht, welche Operationalisierung dieser Einteilung zugrunde liegt und ob darüber tatsächlich der Schweregrad abgebildet werden kann, wird auf die Betrachtung der Subgruppenergebnisse für dieses Merkmal verzichtet. Es ist jedoch ergänzend anzumerken, dass dieses Subgruppenmerkmal bei keinem der in die vorliegende

Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte mit verwertbaren Ergebnissen zu einer relevanten Effektmodifikation geführt hat.

Subgruppenanalysen zur Untersuchung ggf. differenzieller Effekte von Olaparib im Vergleich mit der von der Ärztin bzw. dem Arzt a priori gewählten Chemotherapie (Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin) waren in der Studie weder a priori geplant, noch wurden sie für die Dossierbewertung post hoc durchgeführt. Dies wäre allerdings wünschenswert gewesen, um der Frage nachzugehen, ob sich die Effekte zwischen den unterschiedlichen Therapieoptionen unterscheiden.

### **Umgang des pU mit Subgruppenanalysen**

Der pU führt zwar Subgruppenanalysen durch, stuft diese allerdings insgesamt als nicht fazitrelevant ein und berücksichtigt identifizierte Effektmodifikationen daher nicht bei der Ableitung des Zusatznutzens. Den Verzicht auf die Berücksichtigung der Subgruppenanalysen begründet der pU mit der großen Anzahl statistischer Tests, die die Wahrscheinlichkeit für zufällig statistisch signifikante Ergebnisse aus seiner Sicht erhöhen. Zudem sei die physiologische Plausibilität eventueller Effektmodifikationen bei der Bewertung berücksichtigt worden. Insgesamt sei die Aussagekraft von Subgruppenanalysen generell kritisch zu beurteilen.

Der Argumentation des pU ist nicht sachgerecht. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden statistisch signifikante Interaktionen relevanter Effektmodifikatoren herangezogen und in der Gesamtschau der vorliegenden Ergebnisse bewertet [10].

### **2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4)**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Olaparib herangezogen.

### **2.7.6 Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4)**

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Olaparib herangezogen.

### **2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4)**

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Olaparib herangezogen.

## **2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4)**

### **2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU zieht zur Ableitung des Zusatznutzens von Olaparib in der vorliegenden Indikation 1 direkt vergleichende Studie heran (OlympiAD). Der pU ordnet die Studie der Evidenzstufe 1b zu und geht endpunktübergreifend von einem niedrigen Verzerrungspotenzial aus, sodass sich aus der Studie aus seiner Sicht Hinweise auf einen Zusatznutzen ableiten ließen. Dieser Einschätzung wird gefolgt.

Bei der endpunktspezifischen Bewertung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt der pU das offene Studiendesign, den Erhalt von PARP-Inhibitoren als Folgetherapie sowie die unterschiedlich langen Beobachtungsdauern für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen. In der Gesamtschau geht er für die Endpunkte Gesamtüberleben, PFS, Tumoransprechen und TFST von einem niedrigen Verzerrungspotenzial und bei den übrigen Endpunkten von einem hohen Verzerrungspotenzial aus. Ferner führt der pU in diesem Abschnitt aus, dass er u. a. aufgrund der steigenden Anzahl statistischer Tests und einer teilweise fehlenden physiologischen Plausibilität auf die Berücksichtigung der Subgruppenergebnisse bei der Ableitung des Zusatznutzens verzichtet.

Die Einschätzung des pU wird nur teilweise geteilt. Abweichungen vom Vorgehen des pU betreffen den Einschluss patientenrelevanter Endpunkte in die Nutzenbewertung (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Auch werden die Subgruppenergebnisse für die vorliegende Nutzenbewertung als relevant erachtet (siehe Abschnitt 2.7.4.3.4). Zum Verzerrungspotenzial der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte wird die Einschätzung des hingegen geteilt (siehe Abschnitt 2.7.4.2).

### **2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet für die Zielpopulation auf Basis der Ergebnisse der OlympiAD-Studie insgesamt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Diesen begründet der pU mit einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (operationalisiert als PFS, PFS2 und symptomatischer Progress) sowie der Zeit bis zur Folgetherapie (TFST und TSST). Weiterhin zeige sich eine Erhöhung des Tumoransprechens, eine Verlängerung der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität und gesundheitsbezogenen

Lebensqualität sowie eine weitgehende Vermeidung von schweren Nebenwirkungen bei gleichbleibendem Überleben.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird auf Basis der Ergebnisse der OlympiAD-Studie ebenfalls ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet. Dieser ergibt sich jedoch auf Basis einer vom pU abweichenden Endpunktauswahl und unter Berücksichtigung von Subgruppenanalysen.

Die zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ist in Abschnitt 2.5 dargestellt.

## **2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4)**

### **2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Olaparib eingesetzt.

### **2.7.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Olaparib herangezogen.

### **2.7.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

### **2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Der pU stellt in seiner Nutzenbewertung Ergebnisse zu Surrogatendpunkten dar, beschreibt aber nicht warum aus seiner Sicht aus diesen Endpunkten Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden können.

Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

### **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 Brustkrebs nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU in Übereinstimmung mit dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet der Fachinformation von Olaparib [3] als erwachsene Patientinnen und Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben und mit einem Anthrazyklin und einem Taxan in der neoadjuvanten, adjuvanten oder metastasierten Situation vorbehandelt worden sind, es sei denn, diese Behandlungen waren für diese Patientinnen und Patienten nicht geeignet.

Ebenfalls in Übereinstimmung mit der Fachinformation von Olaparib [3] gibt der pU an, dass Patientinnen und Patienten mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen sollten oder eine endokrine Therapie für diese Patientinnen und Patienten nicht geeignet sein sollte.

Der pU gibt an, die Zielpopulation umfasse ausschließlich erwachsene Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs im Stadium IIC bis IV gemäß Union Internationale Contre le Cancer (UICC). Dabei handelt es sich um eine Operationalisierung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs, die in Abschnitt 3.1.3 adressiert wird.

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU gibt an, dass beim lokal fortgeschrittenen und metastasierten Brustkrebs ein hoher Bedarf an neuen, auf molekulare Marker (z. B. BRCA) ausgerichteten und damit hochspezifischen Therapieoptionen besteht. Sie sollen u. a. die Notwendigkeit belastender Chemotherapien verhindern, das Fortschreiten der Erkrankung hinauszögern, sich durch ein gut verträgliches Nebenwirkungsprofil auszeichnen und eine gute Lebensqualität erhalten.

##### **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:

###### **Schritt 1) Inzidenz von Brustkrebs in Deutschland in den Jahren 2015 bis 2019**

Die rohen Erkrankungsdaten für das Jahr 2014 (167,7 je 100 000 Frauen und 1,6 je 100 000 Männer) entnimmt der pU dem Bericht Bericht „Krebs in Deutschland für 2013/2014“ vom

Robert Koch-Institut (RKI) und der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) [20]. Diese Erkrankungsdaten multipliziert der pU für die Jahre 2015 bis 2017 mit der jeweils zugehörigen geschätzten Anzahl von Frauen bzw. Männern auf Grundlage des Zensus 2011 [21]. Für die Jahre 2018 und 2019 geht der pU entsprechend vor, wobei er für diese Jahre die für das Jahr 2018 prognostizierte rohe Erkrankungsrate von 173 je 100 000 Frauen und 1,8 je 100 000 Männer [20] veranschlagt und mit der Anzahl von Frauen bzw. Männern gemäß der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts [22] multipliziert.

### **Schritt 2) Inzidenz von Brustkrebs ab Stadium IIIC in Deutschland in den Jahren 2015 bis 2019**

Der pU entnimmt zunächst der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e. V. [7] für Patientinnen einen Anteil von 20 %, bei dem Fernmetastasen auftreten. Einer Erhebung zur Therapie des Mammakarzinoms der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e. V. (Standardauswertung) [23] entnimmt der pU bezogen auf Personen mit frühem Brustkrebs einen Anteil von 2,4 % mit Primärdiagnose im Stadium IIIC. Anschließend multipliziert der pU die Summe beider Anteilswerte (22,4 %) mit den in Schritt 1 geschätzten Inzidenzen. Das Ergebnis stellt die vom pU geschätzte Inzidenz des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs jeweils für die Jahre 2015 bis 2019 dar.

### **Schritt 3) 5-Jahres-Prävalenz von Brustkrebs ab Stadium IIIC in Deutschland im Jahr 2019**

Der pU gibt an, wie viele der inzidenten Patientinnen und Patienten der Jahre 2015 bis 2019 (Ergebnis aus Schritt 2) aus seiner Sicht im Betrachtungsjahr 2019 jeweils noch leben. Durch Summierung schätzt der pU die 5-Jahres-Prävalenz des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs in Deutschland im Jahr 2019 auf 50 319 Patientinnen und Patienten.

### **Schritt 4) 5-Jahres-Prävalenz des HER2-negativen Brustkrebs ab Stadium IIIC in Deutschland im Jahr 2019**

Für die Patientinnen und Patienten aus Schritt 3 veranschlagt der pU als Anteil mit HER2-negativem Brustkrebs eine Spanne von 68 % bis 76,1 %.

Den Anteilswert 68 % entnimmt der pU einer deutschen Studie [24], in der von 1395 seit dem Jahr 2007 rekrutierten erwachsenen Patientinnen, die eine palliative Erstlinienbehandlung bei inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs erhielten und für die Angaben zum Tumorsubtyp vorlagen, 54 % hormonrezeptorpositiv und HER2-negativ und 14 % HR-negativ und HER2-negativ waren.

Den Anteilswert 76,1 % entnimmt der pU tumorspezifischen Analysen des Tumorregisters München (TRM); der Anteilswert bezieht sich auf 2375 Personen mit Fernmetastasen [25].

Der pU schätzt somit insgesamt 34 217 bis 38 293 Patientinnen und Patienten für Schritt 4.

### **Schritt 5) 5-Jahres-Prävalenz des HER2-negativen Brustkrebs ab Stadium IIIC und Anthrazyklin- und Taxan-haltiger Vorbehandlung in Deutschland im Jahr 2019**

Der pU entnimmt einer weiteren Auswertung der Kommission Mamma der AGO e. V. [26] eine Anzahl von 398 Personen mit metastasiertem HER2-negativem (n = 387) oder HER2-unbestimmtem (n = 11) Brustkrebs und Vortherapie mit Anthrazyklin und Taxan. Er berechnet deren Anteil an der in der Standardauswertung [23] angegebenen Anzahl von 986 Personen, deren Brustkrebs metastasiert und HER2-negativ / -unbestimmt ist. Als Ergebnis gibt der pU 40,4 % an und schätzt insgesamt 13 824 bis 15 470 Patientinnen und Patienten für Schritt 5.

### **Schritt 6) 5-Jahres-Prävalenz des HER2-negativen Brustkrebs ab Stadium IIIC und Anthrazyklin- und Taxan-haltiger Vorbehandlung und BRCA1/2-Mutation in Deutschland im Jahr 2019**

Für die Patientinnen und Patienten aus Schritt 5 veranschlagt der pU als Anteil mit BRCA1/2-Mutation eine Spanne von 3,8 % bis 5,2 %.

Den Anteilswert 3,8 % berechnet der pU, indem er zunächst einer weiteren Auswertung der Kommission Mamma der AGO e. V. [27] eine Anzahl von 15 Personen mit metastasiertem HER2-negativem Brustkrebs und Vortherapie mit Anthrazyklin und Taxan und BRCA1/2-Mutation entnimmt. Anschließend berechnet er deren Anteil an der in Schritt 5 genannten Anzahl von 398 Personen mit metastasiertem HER2-negativem oder HER2-unbestimmtem Brustkrebs und Vortherapie mit Anthrazyklin und Taxan.

Den Anteilswert 5,2 % berechnet der pU auf Basis eines Posters [28], demzufolge von 965 Personen des PRAEGNANT-Registers, die Metastasen aufweisen und deren Molekulartyp als 3-fach negativ oder luminal A oder B ausgewiesen ist, 50 Personen eine BRCA1/2-Mutation aufweisen.

### **Schritt 7) 5-Jahres-Prävalenz des HER2-negativen Brustkrebs ab Stadium IIIC und Anthrazyklin- und Taxan-haltiger Vorbehandlung und BRCA1/2-Mutation in Deutschland im Jahr 2019 in der GKV**

Der pU bildet den GKV-Anteil (87,7 %) als Quotient aus der Anzahl der GKV-Versicherten im Durchschnitt des Jahres 2018 [29] und der geschätzten Anzahl der am 30.09.2018 in Deutschland lebenden Personen auf Grundlage des Zensus 2011 [21]. Diesen Anteilswert multipliziert der pU mit dem Ergebnis aus Schritt 6. Er gibt somit eine Anzahl von 460 bis 705 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation an.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar, methodisch jedoch zu einem großen Teil nicht nachvollziehbar. In der Gesamtschau ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

### **Zu Schritt 2)**

#### *Unterschätzung: Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit Stadium < IIIC*

Gemäß der S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) e. V. [6] und der Leitlinie der DGHO [7] umfassen auch Stadien < IIIC lokal fortgeschrittene Mammakarzinome. Auf Anfrage zum Zulassungsstatus von Olaparib teilte das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) mit, dass es unter der Formulierung „lokal fortgeschrittenes Mammakarzinom“ entsprechend der aktuellen Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) [30] nicht metastasierte, lokal fortgeschrittene Tumore versteht, die primär inoperabel sind, d. h. in der Regel Tumore im Stadium IIIB [9]. Somit ist davon auszugehen, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten in einem Stadium < IIIC die Kriterien des Anwendungsgebiets von Olaparib erfüllt und somit zur Zielpopulation zu zählen ist. Die Vernachlässigung dieser Patientinnen und Patienten führt zu einer Unterschätzung in Schritt 2.

#### *Unterschätzung des Anteils der Patientinnen und Patienten ab Stadium IIIC*

Der pU gibt an, es würden keine Angaben zum Progress aus den Stadien I bis IIIB in das Stadium IIIC vorliegen. Die fehlende Berücksichtigung der betroffenen Patientinnen und Patienten führt zu einer Unterschätzung. Der pU gibt selbst an, dass es sich beim Anteil von 22,4 % wahrscheinlich um eine Unterschätzung handelt. Zu den darin enthaltenen 20 % mit Auftreten von Fernmetastasen ist unklar, ob auch Patientinnen und Patienten mit Fernmetastasen bei Primärdiagnose berücksichtigt wurden.

Zu den Ergebnissen der Kommission Mamma der AGO e. V. [23,26,27,31,32] besteht Unsicherheit, ob sie auf den gesamtdeutschen Versorgungskontext übertragbar sind, da der pU keine Angaben zur Methodik der Datenerhebung inkl. Rekrutierung und Repräsentativität der Stichprobe liefert.

### **Zu Schritt 3)**

#### *Unterschätzung: Ausschluss von Patientinnen und Patienten, deren Mammakarzinom vor dem Jahr 2015 im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium diagnostiziert wurde*

Obwohl einer Auswertung des TRM [33] zu entnehmen ist, dass selbst von den eingeschlossenen Patientinnen im Stadium IV nach 6 Jahren noch 18,7 % und nach 15 Jahren noch 6 % lebten, vernachlässigt der pU durch die Beschränkung auf eine 5-Jahres-Prävalenz alle Patientinnen und Patienten, bei denen vor dem Jahr 2015 ein Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium diagnostiziert wurde und die im Jahr 2019 noch leben. Darüber hinaus begründet der pU nicht, inwieweit die 4-Jahres-Überlebensrate von 25 %, die sich aus seinen Angaben ableiten lässt, für inzidente Patientinnen und Patienten mit mindestens lokal fortgeschrittenem Brustkrebs zutrifft.

### **Zu Schritt 5)**

*Unterschätzung: Ausschluss von Patientinnen und Patienten, die mangels Eignung keine Behandlung mit einem Anthrazyklin und einem Taxan erhalten haben*

Diese Patientinnen und Patienten sind vom Anwendungsgebiet von Olaparib umfasst [3], sie sind jedoch in der vom pU geschätzten Anzahl der Patientinnen und Patienten nicht berücksichtigt.

*Potenzielle Unterschätzung: potenzieller Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin und einem Taxan*

Es ist unklar, ob auch Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin, einem Taxan und einem weiteren Wirkstoff (z. B. Platin) berücksichtigt wurden. Auch ist unklar, inwieweit der Anteil der Patientinnen und Patienten mit dieser Vorbehandlung abweicht, wenn auch diejenigen mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs berücksichtigt werden. So ist der Standardauswertung [23] ein deutlich höherer Anteil mit Anthrazyklin- und Taxan-haltiger Vorbehandlung bei Personen mit frühem Brustkrebs zu entnehmen (ohne Platin: 73,96 %; mit und ohne Platin: 87,87 %).

### **Zu Schritt 6)**

*Unsicherheit zur Spanne der Anteilswerte mit BRCA1/2-Mutation*

Zur vom pU angegebenen Spanne der Anteilswerte mit BRCA1/2-Mutation besteht eine Unsicherheit. Maßgeblich für diese Einschätzung ist

- eine potenzielle Unterschätzung der unteren Grenze, da sie auf der Annahme beruht, dass in der zugrunde liegenden Population bei denjenigen Patientinnen und Patienten, die nicht auf eine BRCA1/2-Mutation getestet wurden (79,1 %), keine BRCA1/2-Mutation vorliegt, wobei jedoch nicht auszuschließen ist, dass ein Teil dieser Patientinnen und Patienten eine BRCA1/2-Mutation aufweist, und
- eine potenzielle Überschätzung, da unklar ist, ob – wie in der Fachinformation zur Anwendung von Olaparib vorausgesetzt [3] – die Mutation in allen Fällen als (vermutet) schädigend bestätigt wurde, und
- eine Unsicherheit, ob die Anteilswerte, die sich auf das metastasierte Stadium beziehen, auch auf lokal fortgeschrittenen Brustkrebs übertragbar sind.

### **Gesamtschau**

Zwar besteht zur Spanne der Anteilswerte mit BRCA1/2-Mutation eine Unsicherheit. Jedoch ist in Anbetracht der Unterschätzungen, die in mehreren anderen Schritten bestehen, die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unterschätzt.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Maßgeblich wegen einer vom pU angenommenen Steigerung der BRCA-Testrate von 20,9 % im Jahr 2019 auf 43 % in den Folgejahren geht er von einer höheren Anzahl der Patientinnen

und Patienten in der Zielpopulation (vor Veranschlagung des GKV-Anteils) in den Folgejahren aus. Das Maximum im Zeitraum der Jahre 2019 bis 2024 liegt dabei laut Angaben des pU bei 726 bis 1219 Patientinnen und Patienten im Jahr 2022.

### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

In der Nutzenbewertung wurden Subgruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert (siehe Abschnitt 2.5). Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation nach Subgruppenmerkmal unterteilt (mit vorheriger bzw. ohne vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses). Zu Anteilen dieser Subgruppen an der Zielpopulation liegen im Dossier keine Angaben vor.

## **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 die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin oder ggf. eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie

### **Vom pU berücksichtigte Therapien**

Bei der Darstellung der Behandlungsdauer, des Verbrauchs sowie der Kosten liefert der pU Angaben zu Olaparib, Capecitabin, Vinorelbin (intravenös sowie oral), Eribulin sowie

- zu den Anthrazyklinen (jeweils in Monotherapie) Doxorubicin (nicht Polyethylenglycol[PEG]-liposomale sowie PEG-liposomale Formulierung) und Epirubicin und
- zu den Taxanen (jeweils in Monotherapie) Docetaxel und Paclitaxel (inkl. nab-Paclitaxel).

### **Vom pU unberücksichtigte Therapien**

Der pU begründet seine Beschränkung auf die Darstellung zu Monotherapien damit, dass laut S3-Leitlinie der AWMF [6] beim Einsatz von Chemotherapien für lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankungen grundsätzlich Monotherapien empfohlen würden. Es ist jedoch zu beachten, dass diese Empfehlung in der Leitlinie – anders als vom pU angegeben – lediglich für das Vorliegen von Fernmetastasen angegeben ist. Darüber hinaus wird sowohl in dieser Leitlinie als auch in der Leitlinie der DGHO [7] darauf hingewiesen, dass als Alternative zur Kombinationschemotherapie die sequenzielle Applikation von einzelnen Zytostatika möglich ist. Zu Therapien mittels sequenzieller Applikationen macht der pU keine Angaben.

### 3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der in Abschnitt 3.2 aufgeführten Wirkstoffe entsprechen weitgehend den Fachinformationen [3-5,8,34-40]. Dabei ist Folgendes zu beachten:

- Für Capecitabin, Vinorelbin, Eribulin, Doxorubicin, Epirubicin, Docetaxel und Paclitaxel rundet der pU teilweise die Anzahl der Zyklen pro Jahr auf volle Zyklen ab und berechnet daraus die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr.

### 3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch der in Abschnitt 3.2 aufgeführten Wirkstoffe entsprechen bei den von ihm veranschlagten Behandlungsdauern (siehe Abschnitt 3.2.1) weitgehend den Fachinformationen [3-5,8,34-40]. Für Wirkstoffe, deren Verbrauch sich nach der Körperoberfläche richtet, legt der pU die Du Bois-Formel [41] sowie die Körpermaße der durchschnittlichen Bundesbürgerin ( $\geq 18$  Jahre: 68,7 kg, 166 cm) gemäß Statistischem Bundesamt für das Jahr 2017 [42] zugrunde.

Dabei ist Folgendes zu beachten:

- Für Vinorelbin (intravenös) rundet der pU die obere Grenze des Verbrauchs pro Gabe von 53 mg auf 50 mg ab und folgt dabei der Vorgehensweise des G-BA im Beschluss zu Eribulin (Vorgangsnummer 2014-08-01-D-125) [43]. Wird diese Abrundung nicht vorgenommen, so liegen der zu veranschlagende Verbrauch und die zugehörigen Kosten entsprechend höher.
- Für Vinorelbin (oral) beziffert der pU den Verbrauch lediglich für das 1. Behandlungsjahr. Für das Folgejahr gibt der pU an, dass höhere Kosten entstehen, da dann die Aufdosierung von 60 mg/m<sup>2</sup> auf 80 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche entfällt. Dies berücksichtigt der pU jedoch nicht in den weiteren Berechnungen.
- Für Doxorubicin (nicht PEG-liposomale Formulierung) und Epirubicin liegen Fachinformationen mit unterschiedlichen Dosierungsempfehlungen vor (Doxorubicin: 50 bis 80 mg/m<sup>2</sup> [44] und 60 bis 75 mg/m<sup>2</sup> [35]; Epirubicin: 75 bis 90 mg/m<sup>2</sup> [37] und 60 bis 90 mg/m<sup>2</sup> [45]). Für die Berechnung der Kosten wählt der pU die Spannen, die der G-BA im Beschluss zu Eribulin (Vorgangsnummer 2014-08-01-D-125) [43] veranschlagt hat (Doxorubicin: 60 bis 75 mg/m<sup>2</sup>; Epirubicin: 75 bis 90 mg/m<sup>2</sup>).
- Für Epirubicin gibt der pU in Modul 3 A (Abschnitt 3.3.2) zwar den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin bzw. Patient mit (bei 10 Zyklen) 10 \* 158 mg bis (bei 13 Zyklen) 13 \* 132 mg korrekt an. Aus der von ihm in Modul 3 A (Abschnitt 3.3.5) angegebenen Spanne der Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr lässt sich jedoch schließen, dass er für die untere Grenze 10 \* 132 mg und für die obere Grenze 13 \* 158 mg (jeweils zzgl. Verwurf) veranschlagt hat. Dadurch ist die vom pU angegebene untere Grenze unterschätzt und die obere Grenze überschätzt.

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die vom pU angegebenen Kosten der in Abschnitt 3.2 aufgeführten Wirkstoffe geben für die von ihm veranschlagten Packungen den Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2019 korrekt wieder. Dabei ist jedoch Folgendes zu beachten:

- Für Arzneimittel mit Festbetrag (Doxorubicin als nicht PEG-liposomale Formulierung und Capecitabin) zieht der pU bei der Rabattberechnung nicht den Festbetrag, sondern den Herstellerabgabepreis als Bezugsgröße heran.
- In folgenden Fällen zieht der pU nicht die wirtschaftlichste Packungsgröße heran:
  - Capecitabin: Packungen mit 60 statt 120 Filmtabletten zu je 150 mg
  - Vinorelbin (intravenös): Packungen mit 1 statt 10 Durchstechflaschen
  - Eribulin: Packungen mit 1 statt 6 Durchstechflaschen
  - Doxorubicin (nicht PEG-liposomale Formulierung): Packungen mit 1 statt 5 Durchstechflaschen zu je 50 mg

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU aus den Fachinformationen ableitet, ist Folgendes zu beachten:

- Die Operationalisierung und Häufigkeit einiger Untersuchungen ist in den Fachinformationen nicht konkretisiert. Hier nimmt der pU eigene Einschätzungen zur Operationalisierung (beispielsweise vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren) sowie zur Häufigkeit (beispielsweise an jedem Behandlungstag) – auch unter Berücksichtigung der von ihm veranschlagten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt 3.2.1) – vor.
- Einige der vom pU veranschlagten Leistungen sind den jeweiligen Fachinformationen nicht unmittelbar zu entnehmen oder darin nicht als notwendige, sondern lediglich als empfohlene oder mögliche Leistungen angegeben.
- Bei einer Behandlung mit Eribulin entstehen zusätzliche Kosten für die regelmäßige Überprüfung des Elektrolyts Kalzium [5].
- Bei einer Behandlung mit Epirubicin fallen Kosten für das Elektrokardiogramm (EKG) häufiger an als vom pU (1-mal je Zyklus) veranschlagt, da die Herzfunktion auch nach der Therapie überwacht werden muss [37].
- Bei einer Behandlung mit nab-Paclitaxel [40] fallen zusätzliche Kosten für die Überwachung der Herzfunktion an.
- Bei einer Behandlung mit Paclitaxel [39]
  - veranschlagt der pU für die Prämedikation mit Dexamethason lediglich den Pflichtrabatt der Apotheke, jedoch keinen Rabatt auf Basis des Festbetrags, und

- ist entgegen der Angabe des pU zur Prämedikation eine geeignete Lösung für Diphenhydramin verfügbar, durch die geringere Kosten entstehen können als vom pU für den von ihm stattdessen gewählten Wirkstoff Dimetinden veranschlagt und
- entstehen durch Prämedikation mit Ranitidin geringere Kosten als vom pU für den von ihm gewählten alternativen Wirkstoff Cimetidin veranschlagt, bei dessen Rabattberechnung er nicht den Festbetrag, sondern den Herstellerabgabepreis heranzieht.

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit Zytostatika nach Hilfstaxe berücksichtigt der pU weitgehend korrekt. Der pU setzt für Eribulin und Epirubicin generell eine Zubereitungspauschale an. Dies ist korrekt für diejenigen Fälle, in denen eine Verdünnung erfolgt. Die Verdünnung ist für diese Wirkstoffe nicht zwingend [5,37].

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient für die in Abschnitt 3.2 aufgeführten Wirkstoffe. Eine Übersicht über diese vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 21 in Abschnitt 4.4.

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten enthalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und für die Herstellung parenteraler Zubereitungen nach Hilfstaxe.

#### **Arzneimittelkosten**

Bei der vom pU angegebenen Abrundung (sofern zutreffend) der Anzahl der Zyklen und entsprechend der Behandlungstage pro Jahr (siehe Abschnitt 3.2.1) werden die von ihm angegebenen Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr wie folgt bewertet:

- für Olaparib, Doxorubicin (PEG-liposomale Formulierung), Docetaxel und Paclitaxel (beide Formulierungen) plausibel,
- für Capecitabin unterschätzt im Vergleich zur Rabattberechnung anhand des Festbetrags (siehe Abschnitt 3.2.3),
- für Vinorelbin (intravenös) trotz der vom pU herangezogenen nicht wirtschaftlichsten Packungsgröße (siehe Abschnitt 3.2.3) in der Größenordnung plausibel (bei Abrundung der oberen Grenze des Verbrauchs pro Gabe von 53 mg auf 50 mg, siehe Abschnitt 3.2.2),
- für Vinorelbin (oral) unterschätzt im Vergleich zur Veranschlagung von Folgejahren statt des 1. Behandlungsjahrs (siehe Abschnitt 3.2.2),
- für Eribulin und Doxorubicin (nicht PEG-liposomale Formulierung) überschätzt wegen der vom pU herangezogenen nicht wirtschaftlichsten Packungsgröße (siehe Abschnitt 3.2.3) und
- für Epirubicin

- für die untere Grenze unterschätzt wegen des unterschätzten Verbrauchs (siehe Abschnitt 3.2.2) und
- für die obere Grenze überschätzt wegen des überschätzten Verbrauchs (siehe Abschnitt 3.2.2).

### **Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und gemäß Hilfstaxe**

Der pU veranschlagt teilweise Leistungen, die den jeweiligen Fachinformationen nicht unmittelbar zu entnehmen oder darin nicht als notwendige, sondern lediglich als empfohlene oder mögliche Leistungen angegeben sind. Andererseits fallen – mit Ausnahme von Olaparib – teilweise zusätzliche, vom pU nicht veranschlagte, Kosten an.

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit Zytostatika nach Hilfstaxe gibt der pU weitgehend korrekt an. Die Kosten können höher liegen, wenn mehr Behandlungstage anfallen als vom pU veranschlagt (siehe Abschnitt 3.2.1). Zusätzlich ist zu beachten, dass der pU für Eribulin und Epirubicin generell die Zubereitungspauschale ansetzt. Dies ist korrekt für diejenigen Fälle, in denen eine Verdünnung erfolgt. Die Verdünnung ist für diese Wirkstoffe nicht zwingend [5,37].

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU nennt korrekt die Patientengruppen, die nicht mit Olaparib behandelt werden sollten. Er weist jedoch darauf hin, dass keine belastbaren Informationen zu deren Anteil an der gesamten Zielpopulation vorlägen.

Zu Therapieabbrüchen gibt der pU aus der Studie OlympiAD Patientenanteile von ca. 4,9 % im Olaparibarm an.

Laut pU ist davon auszugehen, dass der Großteil der Patientinnen im ambulanten Sektor versorgt werden wird.

### **3.3 Konsequenzen für die Bewertung**

Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist unterschätzt insbesondere wegen

- Veranschlagung eines zu niedrigen Anteils der Patientinnen und Patienten ab Stadium IIIC und
- Ausschluss von Patientinnen und Patienten,
  - die lokal fortgeschrittenen Brustkrebs im Stadium < IIIC aufweisen, sowie denjenigen,
  - deren Mammakarzinom vor dem Jahr 2015 im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium diagnostiziert wurde, sowie denjenigen,
  - die mangels Eignung keine Behandlung mit einem Anthrazyklin und einem Taxan erhalten haben.

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr sind

- für Olaparib, Doxorubicin (PEG-liposomale Formulierung), Docetaxel und Paclitaxel (beide Formulierungen) plausibel,
- für Capecitabin unterschätzt im Vergleich zur Rabattberechnung anhand des Festbetrags,
- für Vinorelbin (intravenös) in der Größenordnung plausibel,
- für Vinorelbin (oral) unterschätzt im Vergleich zur Veranschlagung von Folgejahren statt des 1. Behandlungsjahrs,
- für Eribulin überschätzt,
- für Doxorubicin (nicht PEG-liposomale Formulierung) überschätzt und
- für Epirubicin
  - für die untere Grenze unterschätzt und
  - für die obere Grenze überschätzt.

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können höher (betrifft nicht Olaparib) oder niedriger liegen als vom pU angegeben; für Olaparib sind im Fall, dass die lediglich empfohlenen zusätzlichen GKV-Leistungen nicht veranschlagt werden, die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten noch in der Größenordnung plausibel. Der pU setzt für alle Lösungen mit Zytostatika Kosten für die Herstellung der Zubereitung gemäß Hilfstaxe an. Dieses Vorgehen ist korrekt, wobei dies für Eribulin und Epirubicin ausschließlich dann zutrifft, wenn eine Verdünnung erfolgt.

Zu Kombinationschemotherapien und Therapien mittels sequenzieller Applikation von einzelnen Zytostatika beziffert der pU die zugehörigen Kosten nicht.

## 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 als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben. Die 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. 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.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 19: Olaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	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 <sup>b, c</sup> .	<b>Capecitabin</b> oder <b>Vinorelbin</b> oder <b>Eribulin</b> oder ggf. eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten ohne vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen<sup>d</sup></li> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit vorheriger Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen<sup>d</sup></li> </ul>
<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 <b>fett</b> 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 <math>\geq 2</math> 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.

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

Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Olaparib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben und zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sind, es sei denn, diese Behandlungen waren für diese Patientinnen und Patienten nicht geeignet <sup>b</sup> , davon	460–705	Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist unterschätzt insbesondere wegen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Veranschlagung eines zu niedrigen Anteils der Patientinnen und Patienten ab Stadium IIIC und</li> <li>▪ Ausschluss von Patientinnen und Patienten,                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ die lokal fortgeschrittenen Brustkrebs im Stadium &lt; IIIC aufweisen, sowie denjenigen,</li> <li>▫ deren Mammakarzinom vor dem Jahr 2015 im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium diagnostiziert wurde, sowie denjenigen,</li> <li>▫ die mangels Eignung keine Behandlung mit einem Anthrazyklin und einem Taxan erhalten haben.</li> </ul> </li> </ul>
	mit vorheriger Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses	keine Angaben	-
	ohne vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses		
a: Angabe des pU b: Patientinnen und Patienten mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom sollten außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen, oder eine endokrine Therapie sollte für diese Patientinnen und Patienten nicht geeignet sein. BRCA1/2: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen 1/2; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar <sup>b</sup>
Olaparib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes <sup>c</sup> oder metastasiertes Mammakarzinom haben und zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sind, es sei denn, diese Behandlungen waren für diese Patientinnen und Patienten nicht geeignet <sup>d</sup>	82 754,98	Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Capecitabin		2093,68–2102,76	Die Arzneimittelkosten sind unterschätzt im Vergleich zur Rabattberechnung anhand des Festbetrags. <sup>e</sup>
Vinorelbin (intravenös)		11 672,96	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. <sup>e, f</sup>
Vinorelbin (oral)		36 503,11	Die Arzneimittelkosten sind unterschätzt im Vergleich zur Veranschlagung von Folgejahren statt des 1. Behandlungsjahrs. <sup>e</sup>
Eribulin		43 059,89–43 068,89	Die Arzneimittelkosten sind überschätzt. <sup>e, f</sup>
Doxorubicin (nicht PEG-liposomale Formulierung)		3626,14–5585,74	Die Arzneimittelkosten sind überschätzt. <sup>e, f</sup>
Doxorubicin (PEG-liposomale Formulierung)		43 533,10	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. <sup>e, f</sup>
Epirubicin		5599,02–7761,71	Die Arzneimittelkosten sind für die untere Grenze unterschätzt und für die obere Grenze überschätzt. <sup>e, f</sup>
Docetaxel		25 319,43	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. <sup>e, f</sup>
Paclitaxel		21 506,99–21 557,18	
nab-Paclitaxel	35 355,79–35 360,29		

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (Fortsetzung)

- a: Angaben des pU, welche Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie – außer bei Olaparib, Capecitabin und Vinorelbin (oral) – für die Herstellung parenteraler Zubereitungen nach Hilfstaxe beinhalten. Zu Kombinationschemotherapien und Therapien mittels sequenzieller Applikation von einzelnen Zytostatika beziffert der pU die zugehörigen Kosten nicht.
- b: Die Kommentare gelten für die vom pU vorgenommene Abrundung (sofern zutreffend) der Anzahl der Zyklen und entsprechend der Behandlungstage pro Jahr. Wird keine Abrundung vorgenommen, so liegen die Kosten entsprechend höher.
- c: Die Wirkstoffe Vinorelbin, Doxorubicin (PEG-liposomale Formulierung) und Paclitaxel (beide Formulierungen) sind als Monotherapie nicht zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Mammakarzinoms zugelassen.
- d: Patientinnen und Patienten mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom sollten außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen, oder eine endokrine Therapie sollte für diese Patientinnen und Patienten nicht geeignet sein.
- e: Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können höher oder niedriger liegen als vom pU angegeben.
- f: Die vom pU veranschlagten Kosten für die Herstellung der Zubereitung gemäß Hilfstaxe sind plausibel, wobei dies für Eribulin und Epirubicin ausschließlich dann zutrifft, wenn eine Verdünnung erfolgt.
- BRCA1/2: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen 1/2; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; PEG: Polyethylenglycol; 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. Beim Auftreten von Nebenwirkungen ist eine Therapieunterbrechung oder eine Dosisreduktion möglich.*

*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-Filmtabletten) 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 Myelodysplastisches Syndrom und/oder Akute Myeloische Leukämie 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 CYP3A-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]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. AstraZeneca. Lynparza 100 mg/- 150 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 06.2019 [Zugriff: 25.07.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
4. Medac. Capecitabin medac 150/300/500 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 02.2019 [Zugriff: 25.07.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
5. Eisai. Halaven 0,44 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. 01.2019 [Zugriff: 25.07.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
6. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutschen Krebsgesellschaft, Deutschen Krebshilfe. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Langversion 4.1 [online]. 09.2018 [Zugriff: 25.07.2019]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom\\_4\\_0/Version\\_4.1/LL\\_Mammakarzinom\\_Langversion\\_4.1.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.1/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.1.pdf).
7. Wörmann B, Aebi S, Balic M, Decker T, Fehm T, Greil R et al. Mammakarzinom der Frau [online]. In: Onkopedia Leitlinien. 01.2018 [Zugriff: 02.05.2019]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/pdf/index.pdf>.
8. Medac. Navirel 10mg/ml Konzentrat: Fachinformation [online]. 08.2017 [Zugriff: 25.07.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
9. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. AW: Nachfrage zum Zulassungstatus von Vinorelbin und Olaparib. E-Mail an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 13.08.2019.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-5-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf).
11. MMF. Auswertung zur Therapie des Mammakarzinoms in Deutschland 2016: für AstraZeneca Pharma GmbH, Wedel; Zusatz: Altersstruktur MBC 2016 [unveröffentlicht]. 2016.

12. MMF. Auswertung zur Therapie des Mammakarzinoms in Deutschland 2016: für AstraZeneca Pharma GmbH, Wedel [unveröffentlicht]. 2016.
13. Jackisch C, Untch M, Dall P, Jaeger A, Lamparter C, Lichtenegger W et al. Die Therapie des metastasierten Mammakarzinoms in Deutschland 2016: eine Qualitätssicherungsinitiative der AGO Kommission Mamma; Erhebung von Zentrumsdaten (Behandlungsvolume) und Dokumentation der Behandlungsverläufe; Frühjahr 2016 [online]. [Zugriff: 09.05.2019]. URL: [https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2016/Die\\_Therapie\\_des\\_metastasierten\\_Mammakarzinoms\\_in%20Deutschland\\_2016.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2016/Die_Therapie_des_metastasierten_Mammakarzinoms_in%20Deutschland_2016.pdf).
14. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45(2): 228-247.
15. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5): 365-376.
16. Jocham HR, Dassen T, Widdershoven G, Halfens R. Reliability and validity of the EORTC QLQ-C30 in palliative care cancer patients. *Cent Eur J Med* 2009; 4(3): 348-357.
17. Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. Test/retest study of the European organization for research and treatment of cancer core quality-of-life questionnaire. *J Clin Oncol* 1995; 13(5): 1249-1254.
18. Fayers P, Aaronson NK, Bjordal K, Curran D, Groenvold M, Curran D et al. EORTC QLQ-C30 scoring manual. Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
19. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998; 16(1): 139-144.
20. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland für 2013/2014. Berlin: RKI; 2017.
21. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf [online]. 2019 [Zugriff: 03.05.2019]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.

22. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung; 2015 [online]. 28.04.2015 [Zugriff: 16.08.2019]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202159004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202159004.pdf?__blob=publicationFile).
23. MMF. Erhebung zur Therapie des Mammakarzinoms: Herbst 2018; Standardauswertung [unveröffentlicht]. 2018.
24. Fietz T, Tesch H, Rauh J, Boller E, Kruggel L, Jänicke M et al. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer: results from the prospective German TMK cohort study. *Breast* 2017; 34: 122-130.
25. Tumorregister München. Spezielle Auswertungen zum Mammakarzinom (C50): Überleben ab Metastasierung [online]. 24.07.2017 [Zugriff: 09.05.2019]. URL: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec\\_C50f\\_07\\_20170724\\_abmet.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_07_20170724_abmet.pdf).
26. MMF. Erhebung zur Therapie des Mammakarzinoms: Herbst 2018; Auswertung für AstraZeneca; Basisauswertung in Subkollektiven - b) MBC HER2-, VT mit Anthrazyklin, Taxan [unveröffentlicht]. 2018.
27. MMF. Erhebung zur Therapie des Mammakarzinoms: Herbst 2018; Auswertung für AstraZeneca; Basisauswertung in Subkollektiven - g) MBC HER2-, VT mit Anthrazyklin, Taxan, BRCam [unveröffentlicht]. 2018.
28. Fasching PA, Hu C, Hart SN, Polley EC, Lee KY, Gnanolivu RD et al. Cancer predisposition genes in metastatic breast cancer: association with metastatic pattern, prognosis, patient and tumor characteristics [online]. In: PRAEGNANT Registry. [Zugriff: 24.05.2019]. URL: [http://www.praegnant.org/fileadmin/PRAEGNANT/downloads/SABCS\\_2017\\_Cancer\\_Predisposition\\_Genes\\_in\\_metastatic\\_breast\\_cancer.pdf](http://www.praegnant.org/fileadmin/PRAEGNANT/downloads/SABCS_2017_Cancer_Predisposition_Genes_in_metastatic_breast_cancer.pdf).
29. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2018 [online]. 18.03.2019 [Zugriff: 09.05.2019]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2018.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2018.pdf).
30. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F et al. 4th ESO–ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4). *Ann Oncol* 2018; 29(8): 1634-1657.
31. MMF. Erhebung zur Therapie des Mammakarzinoms: Herbst 2018; Auswertung für AstraZeneca; Vortherapie in Subkollektiven - a) MBC HER2-, HR+ [unveröffentlicht]. 2018.
32. MMF. Erhebung zur Therapie des Mammakarzinoms: Herbst 2018; Auswertung für AstraZeneca; Vortherapie in Subkollektiven - b) mTNBC [unveröffentlicht]. 2018.

33. Tumorregister München. ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen); Survival [online]. 22.08.2018 [Zugriff: 09.05.2019]. URL: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f\\_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf).
34. Pierre Fabre Pharma. NAVELBINE 20 mg/30 mg/80 mg Weichkapseln: Fachinformation [online]. 11.2013 [Zugriff: 25.07.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
35. Teva. Doxorubicinhydrochlorid Teva 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 05.2016 [Zugriff: 24.07.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
36. Janssen. Caelyx 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 05.2018 [Zugriff: 24.07.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
37. Pfizer. FARMORUBICIN 50 mg HL: Fachinformation [online]. 12.2017 [Zugriff: 24.07.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
38. Teva. Docetaxel-ratiopharm 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 03.2019 [Zugriff: 24.07.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
39. Ribosepharm. Paclitaxel Ribosepharm: Fachinformation [online]. 05.2019 [Zugriff: 24.07.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
40. Celgene. Abraxane 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension: Fachinformation [online]. 07.2018 [Zugriff: 24.07.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
41. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known: 1916. Nutrition 1989; 5(5): 303-311.
42. Statistisches Bundesamt. Fragen zur Gesundheit: Körpermaße der Bevölkerung; Mikrozensus 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 02.05.2019]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.html>.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Eribulin (neues Anwendungsgebiet) [online]. 22.01.2015 [Zugriff: 30.07.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2148/2015-01-22\\_AM-RL-XII\\_Eribulin\\_2014-08-01-D-125\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2148/2015-01-22_AM-RL-XII_Eribulin_2014-08-01-D-125_BAnz.pdf).
44. Hikma Farmacêutica. Ribodoxo 2 mg/ml: Fachinformation. 08.2018.
45. Axios Pharma. Axirubicin-e 2 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation. 06.2008.

## **Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen**

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (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  $\geq 3$ ) 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 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Olaparib N = 205	Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes <sup>a</sup> N = 91
<b>OlympiAD (2. Datenschnitt: 25.09.2017)</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	200 (97,6)	87 (95,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	83 (40,5)	28 (30,8)
Grippe	13 (6,3)	4 (4,4)
Infektion der oberen Atemwege	27 (13,2)	9 (9,9)
Harnwegsinfektion	13 (6,3)	3 (3,3)
virale Infektion der oberen Atemwege	15 (7,3)	3 (3,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	105 (51,2)	43 (47,3)
Anaemie	81 (39,5)	23 (25,3)
Leukopenie	23 (11,2)	9 (9,9)
Lymphopenie	14 (6,8)	1 (1,1)
Neutropenie	37 (18,0)	28 (30,8)
Thrombozytopenie	14 (6,8)	5 (5,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	50 (24,4)	18 (19,8)
Appetit vermindert	35 (17,1)	11 (12,1)
Psychiatrische Erkrankungen	28 (13,7)	13 (14,3)
Schlaflosigkeit	13 (6,3)	7 (7,7)
Erkrankungen des Nervensystems	73 (35,6)	37 (40,7)
Schwindelgefühl	18 (8,8)	7 (7,7)
Geschmacksstörung	19 (9,3)	6 (6,6)
Kopfschmerz	42 (20,5)	14 (15,4)
Augenerkrankungen	19 (9,3)	5 (5,5)
Gefäßerkrankungen	14 (6,8)	13 (14,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	58 (28,3)	22 (24,2)
Husten	35 (17,1)	6 (6,6)
Dyspnoe	18 (8,8)	9 (9,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	156 (76,1)	56 (61,5)
Abdominalschmerz	14 (6,8)	6 (6,6)
Schmerzen Oberbauch	15 (7,3)	5 (5,5)
Obstipation	26 (12,7)	12 (13,2)
Diarrhoe	42 (20,5)	20 (22,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin (Fortsetzung)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Olaparib N = 205	Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes <sup>a</sup> N = 91
<b>OlympiAD (2. Datenschnitt: 25.09.2017)</b>		
Dyspepsie	17 (8,3)	4 (4,4)
Uebelkeit	119 (58,0)	32 (35,2)
Stomatitis	16 (7,8)	10 (11,0)
Erbrechen	66 (32,2)	14 (15,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	41 (20,0)	41 (45,1)
Alopezie	7 (3,4)	12 (13,2)
palmar-plantares Erythrodsaesthesiesyndrom	1 (0,5)	19 (20,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	82 (40,0)	31 (34,1)
Arthralgie	23 (11,2)	9 (9,9)
Rueckenschmerzen	30 (14,6)	8 (8,8)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	11 (5,4)	5 (5,5)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	13 (6,3)	4 (4,4)
Schmerz in einer Extremitaet	15 (7,3)	3 (3,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	12 (5,9)	4 (4,4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese	14 (6,8)	3 (3,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	106 (51,7)	56 (61,5)
Asthenie	19 (9,3)	12 (13,2)
Ermuedung	61 (29,8)	22 (24,2)
Fieber	30 (14,6)	16 (17,6)
Untersuchungen	72 (35,1)	36 (39,6)
Alaninaminotransferase erhoegt	24 (11,7)	16 (17,6)
Aspartataminotransferase erhoegt	20 (9,8)	15 (16,5)
Gamma-Glutamyltransferase erhoegt	13 (6,3)	5 (5,5)
Neutrophilenzahl erniedrigt	23 (11,2)	17 (18,7)
Thrombozytenzahl vermindert	12 (5,9)	6 (6,6)
Leukozytenzahl erniedrigt	33 (16,1)	19 (20,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	13 (6,3)	6 (6,6)

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin (Fortsetzung)

a: Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin nach Wahl der Ärztin oder des Arztes  
 b: MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen  
 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; vs.: versus

Tabelle 23: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Olaparib N = 205	Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes <sup>a</sup> N = 91
<b>OlympiAD (2. Datenschnitt: 25.09.2017)</b>		
<b>Gesamtrate SUEs</b>	34 (16,6)	15 (16,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (2,9)	6 (6,6)

a: Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin nach Wahl der Ärztin oder des Arztes  
 b: MedDRA-Version 20.0; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen  
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;  
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 24: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Olaparib N = 205	Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes <sup>a</sup> N = 91
<b>OlympiAD (2. Datenschnitt: 25.09.2017)</b>		
<b>Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</b>	78 (38,0)	45 (49,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	38 (18,5)	18 (19,8)
Anaemie	32 (15,6)	4 ( 4,4)
Neutropenie	11 (5,4)	12 (13,2)
Gefaesserkrankungen	2 (1,0)	5 ( 5,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (4,9)	2 (2,2)
Untersuchungen	23 (11,2)	19 (20,9)
Neutrophilenzahl erniedrigt	10 (4,9)	12 (13,2)
Leukozytenzahl erniedrigt	7 (3,4)	9 (9,9)
a: Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin nach Wahl der Ärztin oder des Arztes b: MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen 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; vs.: versus		

Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Olaparib N = 205	Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes <sup>a</sup> N = 91
<b>OlympiAD (2. Datenschnitt: 25.09.2017)</b>		
<b>Gesamtrate Abbrüche wegen UEs</b>	10 (4,9)	7 (7,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (2,4)	2 (2,2)
Anaemie	4 (2,0)	2 (2,2)
Leukopenie	0 (0)	1 (1,1)
Neutropenie	0 (0)	1 (1,1)
Thrombozytopenie	1 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,5)	1 (1,1)
intrakranieller Druck erhöht	1 (0,5)	0 (0)
periphere motorische Neuropathie	0 (0)	1 (1,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,5)	0 (0)
Dyspnoe	1 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,5)	1 (1,1)
Schmerzen Oberbauch	1 (0,5)	0 (0)
Erbrechen	0 (0)	1 (1,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (0,5)	1 (1,1)
Erythema nodosum	1 (0,5)	0 (0)
palmar-plantares Erythrodsaesthesiesyndrom	0 (0)	1 (1,1)
Untersuchungen	2 (1,0)	1 (1,1)
Neutrophilenzahl erniedrigt	0 (0)	1 (1,1)
Thrombozytenzahl vermindert	2 (1,0)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0)	1 (1,1)
Hautschaedigung durch Strahlen	0 (0)	1 (1,1)
a: Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin nach Wahl der Ärztin oder des Arztes b: MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen 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; vs.: versus		

**Anhang B – Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven), 2. Datenschnitt (25.09.2017)**

**B.1 Mortalität**

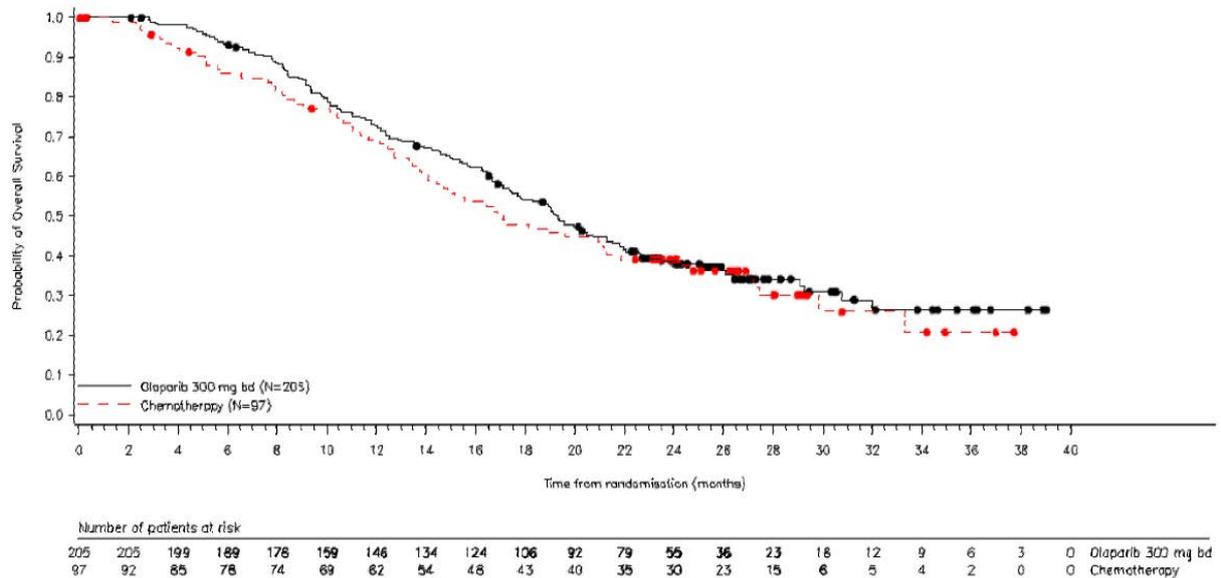


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben

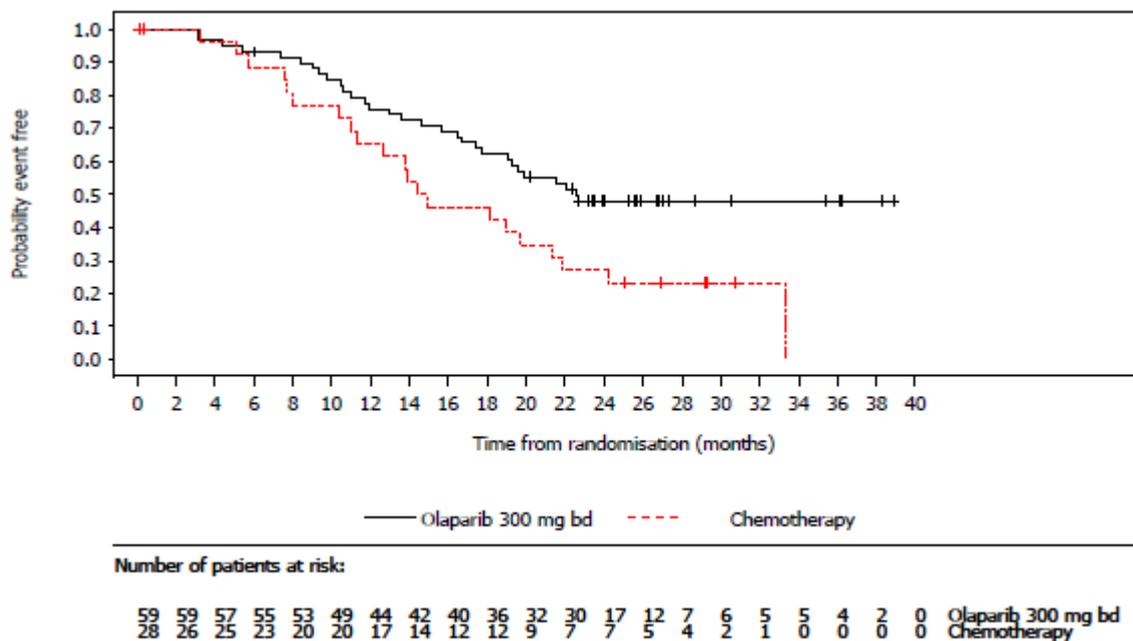


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Subgruppe: ohne vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses

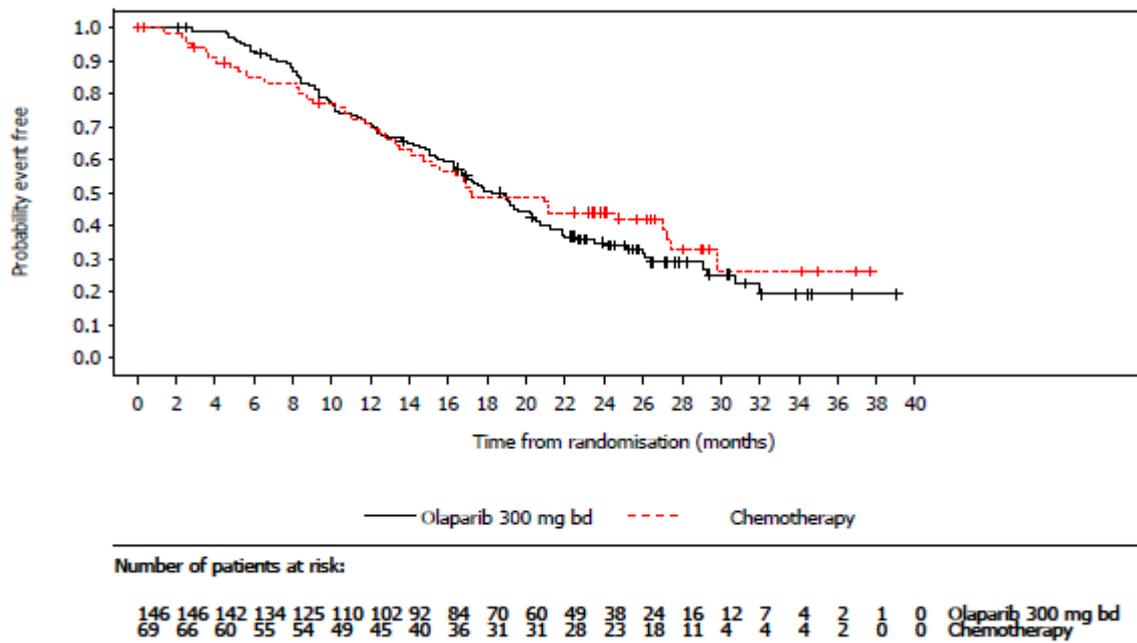


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Subgruppe: mit vorheriger Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses

## B.2 Nebenwirkungen

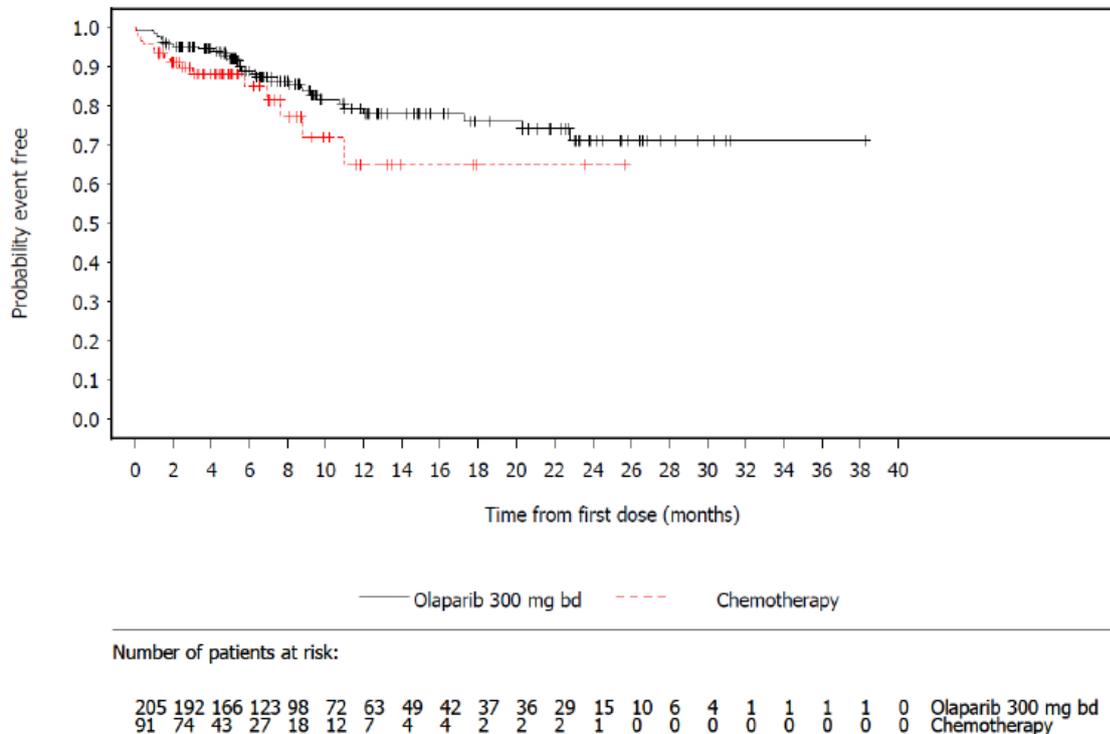


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt SUEs

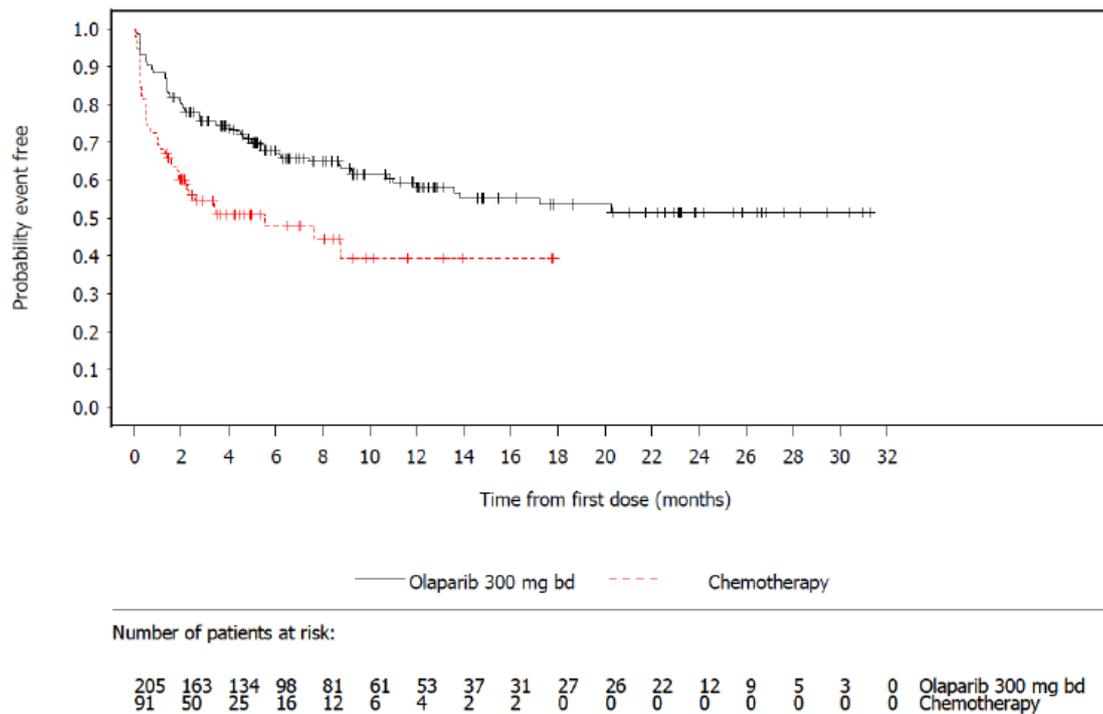


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )

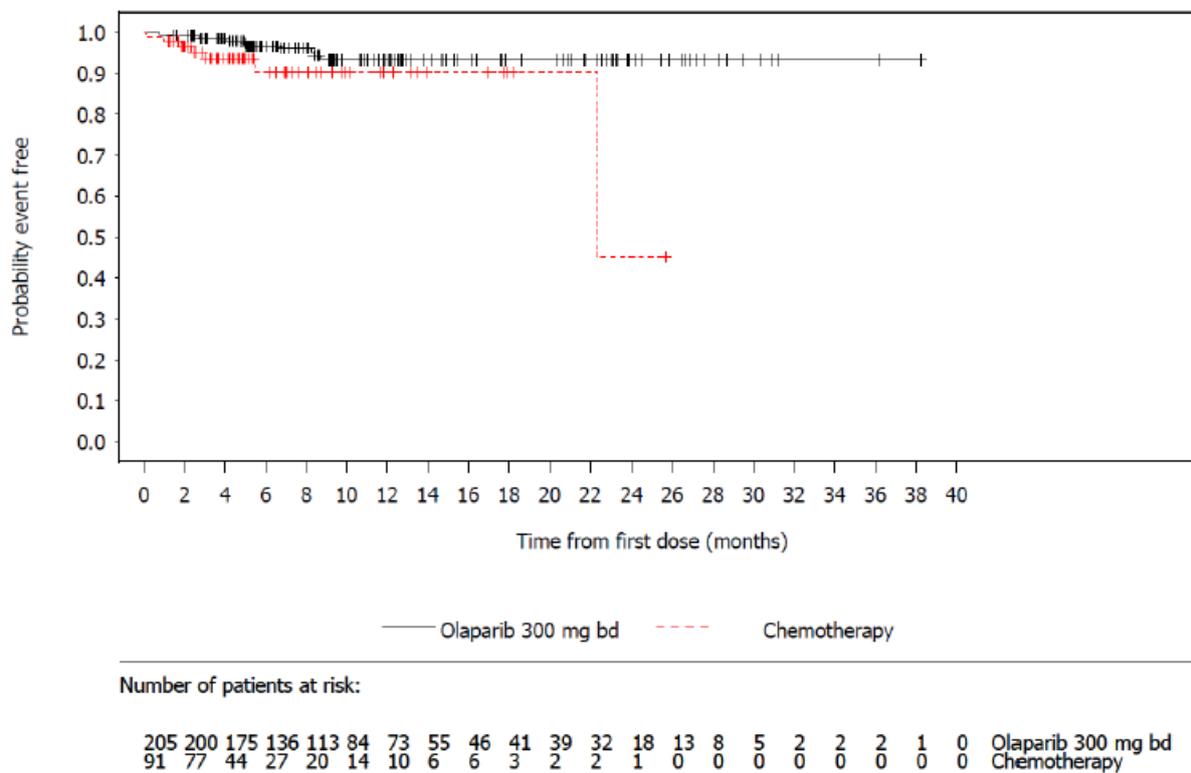


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Abbruch wegen UEs

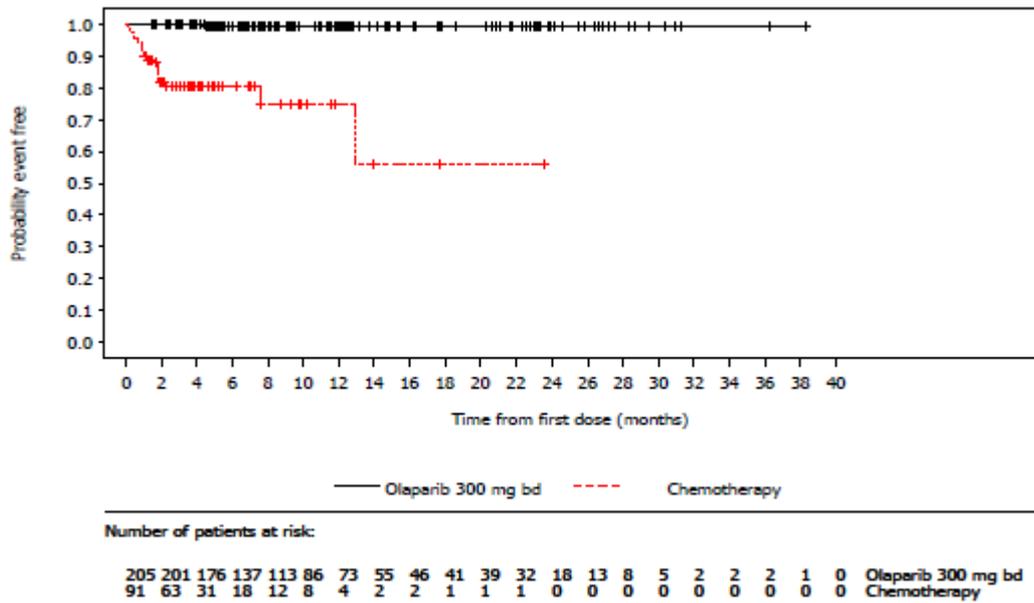


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt PT Hand-Fuß-Syndrom (UEs)

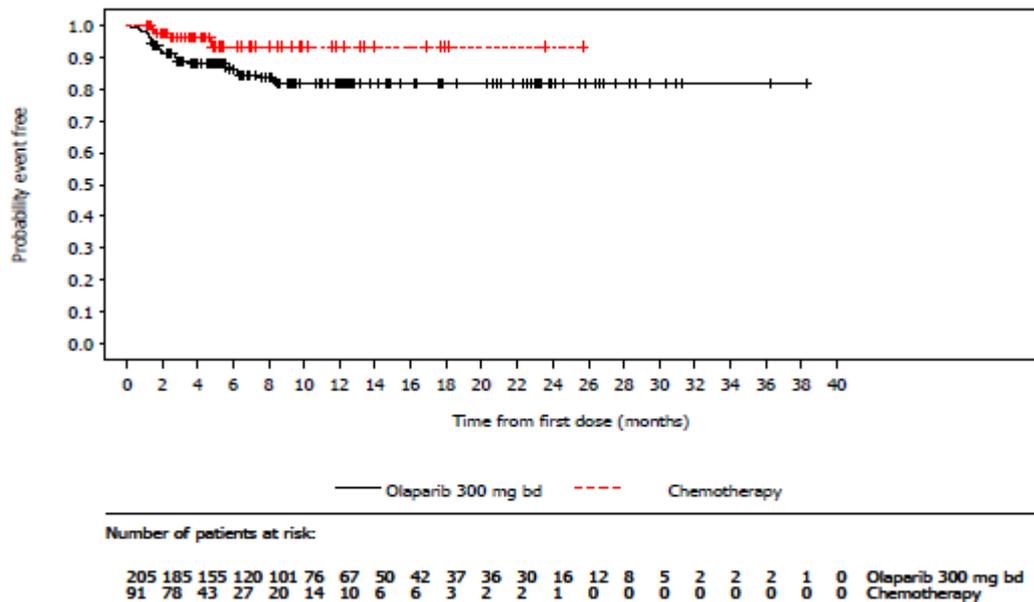


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt PT Anämie (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )

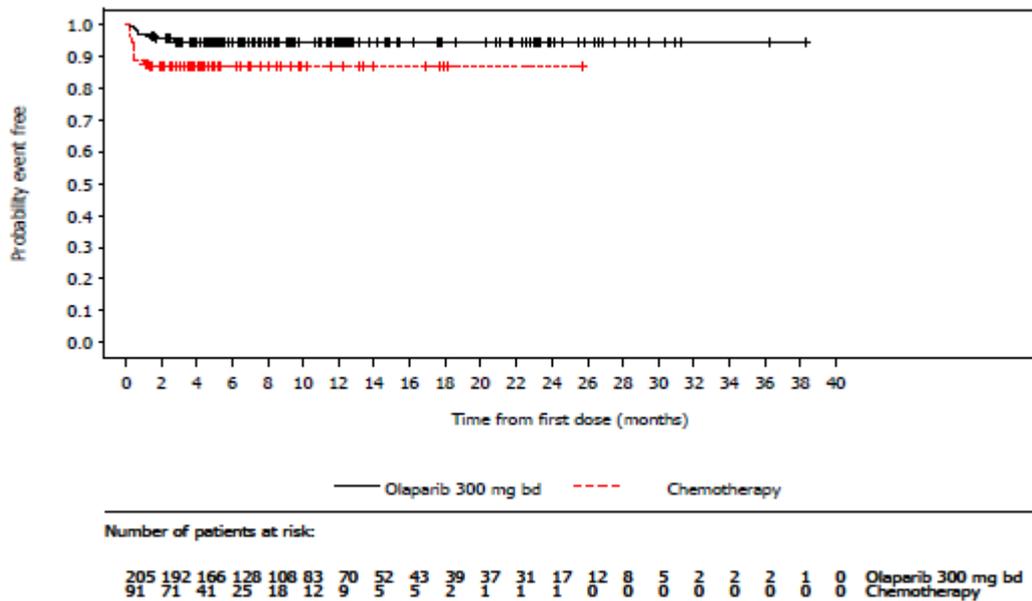


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt PT Neutropenien (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )

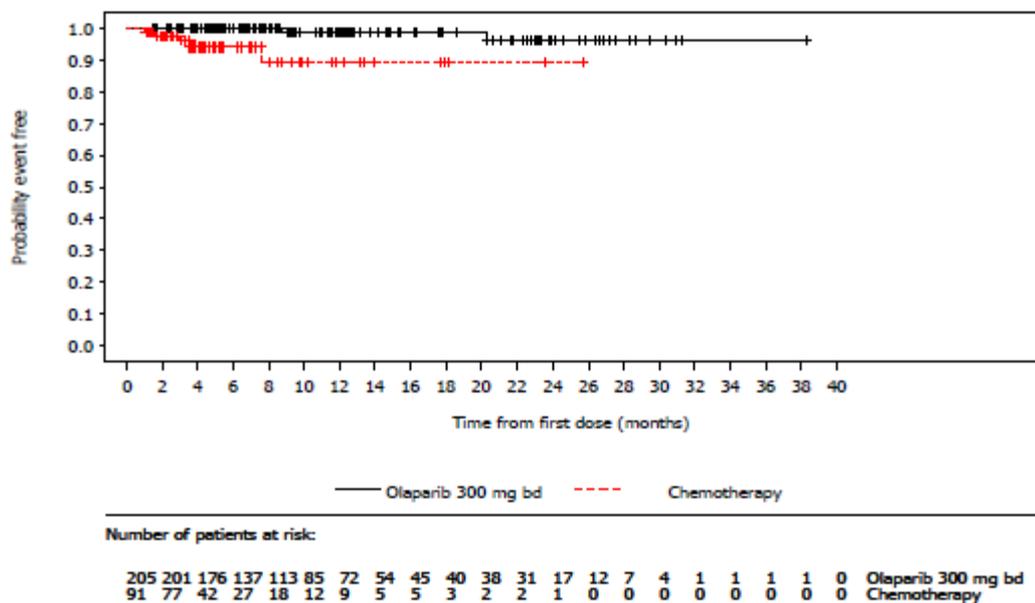


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt SOC Gefäßerkrankungen (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )

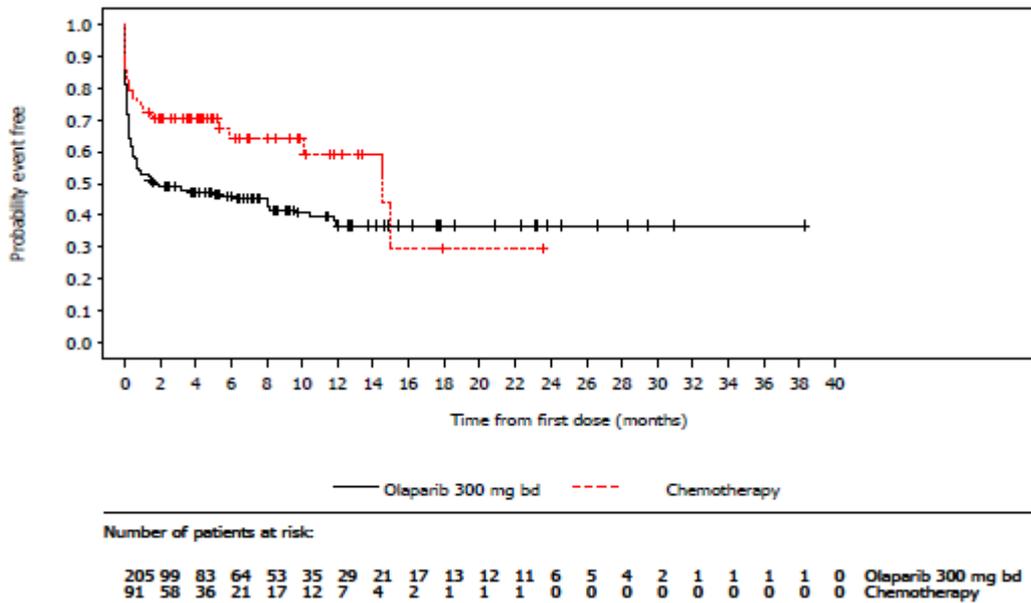


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt PT Übelkeit (UEs)

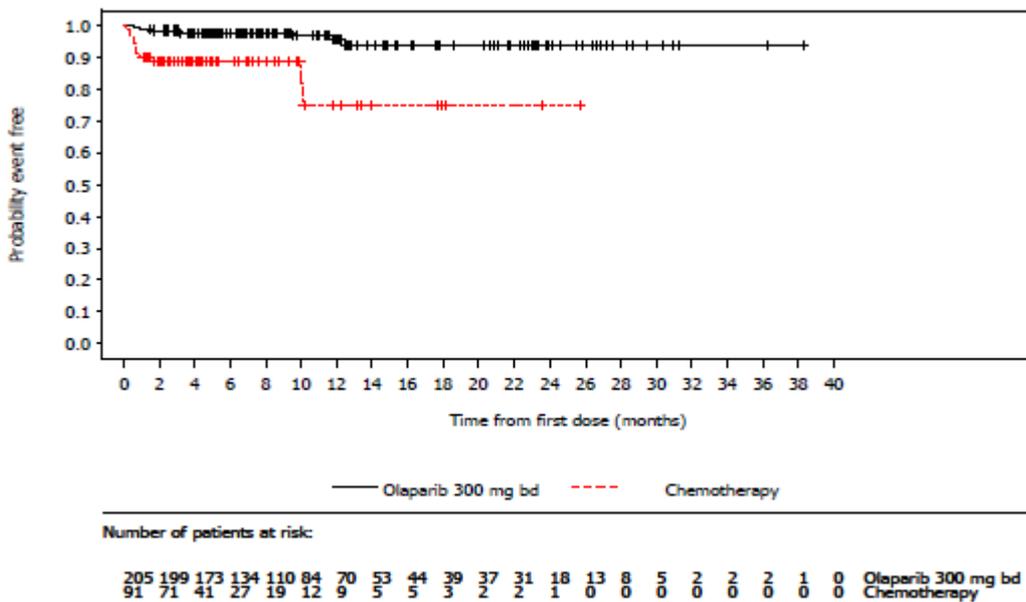


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt PT Alopezie (UEs)

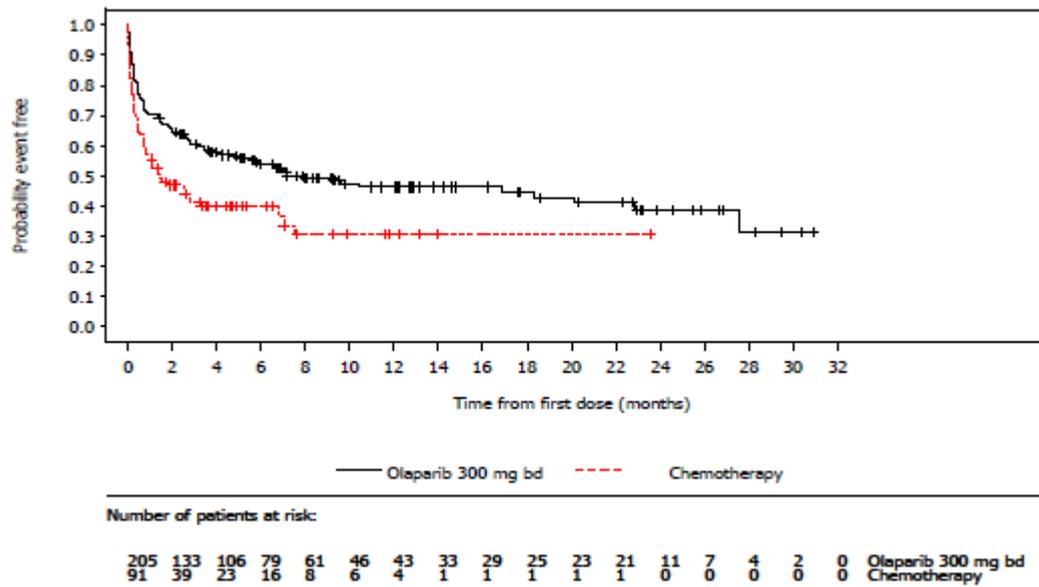


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UEs)

**Anhang C – Ergänzende Darstellung der systemischen Folgetherapien bzw. der vorherigen Chemotherapien zur Behandlung des Brustkrebses**

Tabelle 26: Systemische Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin

Studie Wirkstoff(-Kategorie)	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Olaparib N = 205	Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes <sup>a</sup> N = 97
<b>OlympiAD (2. Datenschnitt: 25.09.2017)</b>		
noch unter Studienbehandlung zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts	26 (12,7)	0 (0)
keine nachfolgende Therapie	32 (15,6)	18 (18,6)
nachfolgende Therapie <sup>b</sup>	147 (71,7)	79 (81,4)
PARP-Inhibitoren	2 (1,0)	8 (8,2)
Platin-haltige Chemotherapie	77 (37,6)	44 (45,4)
andere zytotoxische Chemotherapie	125 (61,0)	70 (72,2)
Hormontherapie	33 (16,1)	24 (24,7)
zielgerichtete Therapien / Biologika	30 (14,6)	19 (19,6)
andere	8 (3,9)	2 (2,1)
a: Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin nach Wahl der Ärztin oder des Arztes		
b: Patientinnen und Patienten konnten mehrere Wirkstoff(-Kategorien) erhalten. Das Studienprotokoll macht keine Vorgaben zu den nachfolgenden Behandlungen, sodass jegliche medizinische Intervention im Ermessen des behandelnden Arztes zusammen mit der Patientin oder dem Patienten festgelegt wurde.		
n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PARP: Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus		

Tabelle 27: Vorherige Chemotherapien zur Behandlung des Brustkrebses ( $\geq 5\%$  in mind. 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin

Studie Art der Erkrankung Wirkstoffe <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Vortherapie n (%)	
	Olaparib N = 205	Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes <sup>a</sup> N = 97
<b>OlympiAD</b>		
<b>metastasierte Erkrankung</b>		
Paclitaxel	67 (32,7)	28 (28,9)
Capecitabin	37 (18,0)	18 (18,6)
Docetaxel	37 (18,0)	12 (12,4)
Cyclophosphamid	30 (14,6)	11 (11,3)
Gemcitabin	28 (13,7)	12 (12,4)
Carboplatin	25 (12,2)	8 (8,2)
Doxorubicin	19 (9,3)	11 (11,3)
Cisplatin	16 (7,8)	6 (6,2)
Epirubicin	17 (8,3)	3 (3,1)
Eribulin	5 (2,4)	6 (6,2)
Fluorouracil	6 (2,9)	3 (3,1)
nab-Paclitaxel	6 (2,9)	3 (3,1)
Gemcitabin	7 (3,4)	1 (1,0)
<b>lokale Erkrankung (adjuvant und / oder neoadjuvant)</b>		
Cyclophosphamid	154 (75,1)	72 (74,2)
Docetaxel	93 (45,4)	38 (39,2)
Doxorubicin	92 (44,9)	33 (34,0)
Epirubicin	64 (31,2)	36 (37,1)
Paclitaxel	65 (31,7)	31 (32,0)
Fluorouracil	59 (28,8)	36 (37,1)
Methotrexat	9 (4,4)	6 (6,2)
Carboplatin	7 (3,4)	5 (5,2)
Cisplatin	8 (3,9)	2 (2,1)
Pirarubicin	9 (4,4)	1 (1,0)
Epirubicin	5 (2,4)	4 (4,1)
Capecitabin	8 (3,9)	0 (0)
nab-Paclitaxel	4 (2,0)	3 (3,1)
a: Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin b: Patientinnen und Patienten konnten jeweils mehrere Wirkstoffe im metastasierten oder lokalen Stadium erhalten. n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; nab: nanoparticle albumin bound (Albumin gebundene Nanopartikel-Formulierung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus		