



IQWiG-Berichte – Nr. 852

**Olaparib
(Mammakarzinom) –**

Addendum zum Auftrag A19-57

Addendum

Auftrag: A19-97
Version: 1.0
Stand: 12.12.2019

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Olaparib (Mammakarzinom) – Addendum zum Auftrag A19-57

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

26.11.2019

Interne Auftragsnummer

A19-97

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8

50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Regine Potthast
- Matthias Maiworm
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Olaparib, Mammatumoren – Mensch, Nutzenbewertung, NCT02000622

Keywords: Olaparib, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT02000622

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Zusammenfassung.....	4
3 Literatur	5

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der in der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung (anhand EORTC QLQ-C30) zu Tag 1 zensierten Patientinnen und Patienten.....	3
Tabelle 2: Olaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	4

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BRCA	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HER2	Humaner Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 26.11.2019 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A19-57 (Olaparib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung von Olaparib 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, wurde die Studie OlympiAD herangezogen [1]. Die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) in seinem Dossier [2] vorgelegten Responderanalysen zum European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Cancer-30 (QLQ-C30), definiert als Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung, waren aufgrund unzureichender Informationen zu an Tag 1 zensierten Patientinnen und Patienten nicht verwertbar. Im Nachgang zur mündlichen Anhörung hat der pU hierzu weitere Angaben übermittelt.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der Ergebnisse des EORTC-QLQ-C30 unter Berücksichtigung der vom pU nachgereichten Daten beauftragt

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Der pU hat in seinem Dossier [2] Auswertungen zur Zeit bis zur Verschlechterung (ohne Berücksichtigung von Tod als Ereignis) für die Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität, jeweils gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 vorgelegt. In diese Auswertungen gingen formal alle randomisierten Patientinnen und Patienten ein. Ein Teil der Patientinnen und Patienten wurde jedoch an Tag 1 zensiert. Diese an Tag 1 zensierten Patientinnen und Patienten liefern keine zusätzlichen Informationen für die Analyse, sodass sie den gleichen Stellenwert haben wie von vorneherein nicht berücksichtigte Patientinnen und Patienten. 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. Im Dossier lagen dazu nur unzureichende Informationen vor.

Die im Nachgang zur mündlichen Anhörung vom pU übermittelten Angaben zum Anteil der in der Analyse insgesamt zu Tag 1 zensierten Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen sowie zum Unterschied zwischen den Studienarmen sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Anzahl der in der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung (anhand EORTC QLQ-C30) zu Tag 1 zensierten Patientinnen und Patienten

Studie Endpunktkategorie	Olaparib (N = 205)		Chemotherapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes ^a (N = 97)		Differenz zwischen den Studien- armen (in Prozent- punkten)
	Anzahl der insgesamt zu Tag 1 zensierten Patientinnen und Patienten	Anteil zu Tag 1 zensierter Patientinnen und Patienten im Vergleich zur ITT (%)	Anzahl der insgesamt zu Tag 1 zensierten Patientinnen und Patienten	Anteil zu Tag 1 zensierter Patientinnen und Patienten im Vergleich zur ITT (%)	
OlympiAD					
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen					
Fatigue	17	8,3	23	23,7	15,4
Schmerzen	15	7,3	26	26,8	19,5
Übelkeit und Erbrechen	14	6,8	22	22,7	15,9
Dyspnoe	17	8,3	25	25,8	17,5
Appetitverlust	19	9,3	23	23,7	14,4
Schlaflosigkeit	20	9,8	25	25,8	16,0
Verstopfung	18	8,8	24	24,7	15,9
Diarrhö	14	6,8	22	22,7	15,9
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen					
globaler Gesundheitsstatus	15	7,3	22	22,7	15,4
körperliche Funktion	13	6,3	22	22,7	16,4
Rollenfunktion	19	9,3	23	23,7	14,4
kognitive Funktion	14	6,8	24	24,7	17,9
emotionale Funktion	15	7,3	24	24,7	17,4
soziale Funktion	18	8,8	23	23,7	14,9
a: Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin nach Wahl der Ärztin oder des Arztes.					
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; ITT: Intention-to-treat; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatientinnen und -patienten mit 30 Items (Quality of Life Questionnaire – Cancer 30); N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten					

Aus den Angaben geht hervor, dass sich der Anteil von in den Auswertungen unberücksichtigt gebliebenen Patientinnen und Patienten in fast allen Symptom- und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zwischen den Behandlungsgruppen um mehr als 15 Prozentpunkte unterscheidet. Die Ergebnissicherheit der Auswertungen zum EORTC QLQ-C30 ist daher unzureichend und die Ergebnisse daher für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. Eine singuläre Berücksichtigung der Skalen Appetitverlust, Rollenfunktion und soziale Funktion, für die sich der Unterschied zwischen den Studienarmen knapp unterhalb von 15 Prozentpunkten befindet, ist nicht sinnvoll, weil einzelne Skalen die betrachteten Endpunkte (Symptomatik oder gesundheitsbezogene Lebensqualität) nur unzureichend abbilden. Unabhängig davon zeigen

sich bei diesen 3 Skalen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

2.1 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Olaparib aus der Dossierbewertung A19-57 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Olaparib unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A19-57 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 2: Olaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Olaparib als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben ^{b, c} .	Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin oder ggf. eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten ohne vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen^d ▪ Patientinnen und Patienten mit vorheriger Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen^d

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

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.

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.

d: In die Studie OlympiAD wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 sowie Patientinnen und Patienten im metastasierten Stadium eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 bzw. Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen Stadium übertragen werden können.

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Olaparib (Mammakarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-57 [online]. 11.10.2019 [Zugriff: 15.10.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 825). URL: https://www.iqwig.de/download/A19-57_Olaparib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. AstraZeneca. Olaparib (Lynparza): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 08.07.2019 [Zugriff: 17.10.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/463/#dossier>.