

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 03.12.2020 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib als Erhaltungstherapie im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Keimbahn-Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen-1/2(gBRCA1/2)-Mutationen, die ein metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas haben und deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen platinhaltigen Behandlung im Rahmen einer Erstlinienchemotherapie nicht progredient war.

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Olaparib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erhaltungstherapie für erwachsene Patientinnen und Patienten mit gBRCA1/2-Mutationen, die ein metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas haben und deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen platinhaltigen Behandlung im Rahmen einer Erstlinienchemotherapie nicht progredient war	beobachtendes Abwarten ^b
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Erstlinienchemotherapie abgeschlossen bzw. zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung für Olaparib eine Fortführung der Erstlinienchemotherapie nicht indiziert ist. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; gBRCA: Keimbahnmutation des Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gens	

Der pU benennt das beobachtende Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Ergebnisse

Studienpool

Für die Bewertung des Zusatznutzens wird die Studie POLO eingeschlossen.

Studiencharakteristika

Die Studie POLO ist eine randomisierte, doppelblinde und multizentrische Studie zum Vergleich von Olaparib mit Placebo. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas und einer schädlichen bzw. vermutlich schädlichen gBRCA1- oder / und gBRCA2-Mutation eingeschlossen, die zuvor mit einer mindestens 16-wöchigen, platinhaltigen Erstlinienchemotherapie (ohne Unterbrechung) behandelt wurden und nach Ansicht der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes keine Progression aufwiesen. Patientinnen und Patienten, die nach mindestens 16-wöchiger, platinhaltiger Behandlung die Platin-Komponente aufgrund von Toxizität abgebrochen hatten, konnten ebenfalls in die Studie POLO eingeschlossen werden, sofern die Behandlung mit allen anderen zum jeweiligen Behandlungsregime dazugehörigen Arzneimitteln fortgesetzt wurde und innerhalb von 4 Wochen nach der letzten Dosis der Erstlinienchemotherapie kein Hinweis auf eine Progression vorlag. Der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten sollte einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 entsprechen.

In die Studie POLO wurden 154 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 3:2 entweder einer Behandlung mit Olaparib (92 Patienten) oder Placebo (62 Patienten) zugeteilt.

Die Behandlung mit Olaparib entsprach in der Studie POLO den Vorgaben der Fachinformation. Zusätzlich erhielten Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen jegliche Medikation, die für das Wohlergehen als notwendig erachtet wurde und nicht mit der Studienintervention interagierte. Die Studienbehandlung wurde bis zur radiologischen Progression gemäß Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST)-Kriterien Version 1.1, inakzeptabler Toxizität oder Tod fortgesetzt. Die Behandlung mit der Studienmedikation konnte nach einer radiologischen Progression fortgesetzt werden, insofern die Patienten im Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes von der Behandlung profitierten.

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

Die Studie POLO ist noch laufend.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft. Das endpunkt-spezifische Verzerrungspotenzial wird für alle Endpunkte, ausgenommen Gesamtüberleben und Abbruch wegen UEs, als hoch eingestuft. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit eingeschränkt.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (erhoben mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer [EORTC] Quality of Life Questionnaire Core 30 [QLQ-C30])

Übelkeit und Erbrechen

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö

Für die Endpunkte Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Symptomatik (erhoben mit dem EORTC Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module [QLQ-PAN26])

Pankreatische Schmerzen, Verdauungseinschränkungen, veränderte Stuhlgewohnheiten, hepatische Symptome, Blähgefühl, Verdauungsstörung, Flatulenz, Gewichtsverlust, Muskelschwäche an Armen und Beinen, Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen, Mundtrockenheit, veränderter Geschmackssinn

Für die Endpunkte pankreatische Schmerzen, Verdauungseinschränkungen, veränderte Stuhlgewohnheiten, hepatische Symptome, Blähgefühl, Verdauungsstörung, Flatulenz, Gewichtsverlust, Muskelschwäche an Armen und Beinen, Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen, Mundtrockenheit und veränderter Geschmackssinn zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Gesundheitszustand (erhoben mit der visuellen Analogskala [VAS] des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D])

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich

kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Physische Funktion

Für den Endpunkt physische Funktion zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich daraus ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

EORTC QLQ-PAN26

Zufriedenheit mit der medizinischen Versorgung, Sexualität, Körperbild, Zukunftssorgen, Einschränkung in der Planung von Aktivitäten

Für die Endpunkte Zufriedenheit mit der medizinischen Versorgung, Sexualität, Körperbild, Zukunftssorgen und Einschränkung in der Planung von Aktivitäten zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende UEs (SUEs), schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Myelodysplastisches Syndrom (bevorzugter Begriff [PT], UE), akute myeloische Leukämie (PT, UE) und Pneumonitis (PT, UE)

Für die spezifischen UEs myelodysplastisches Syndrom (PT, UE), akute myeloische Leukämie (PT, UE) und Pneumonitis (PT, UE) liegen in Modul 4 A keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Appetit vermindert (PT, UE)

Für den Endpunkt Appetit vermindert (PT, UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich ausschließlich negative Effekte für Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt und einem bis zu beträchtlichem Ausmaß.

Zusammenfassend ergibt sich in der Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit gBRCA1/2-Mutationen, die ein metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas haben und deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen platinhaltigen Behandlung im Rahmen einer Erstlinienchemotherapie nicht progredient war, ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Olaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.

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

Tabelle 3: Olaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit gBRCA1/2-Mutationen, die ein metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas haben und deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen platinhaltigen Behandlung im Rahmen einer Erstlinienchemotherapie nicht progredient war	beobachtendes Abwarten ^b	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen ^c
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Erstlinienchemotherapie abgeschlossen bzw. zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung für Olaparib eine Fortführung der Erstlinienchemotherapie nicht indiziert ist. c. In die Studie POLO wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; gBRCA: Keimbahnmutation des Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gens</p>		

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