

## I 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 (Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 25.08.2022 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Keimbahn-Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen(BRCA)-1 / -2-mutiertem, humanem epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-negativem Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko und vorheriger Behandlung mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Olaparib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit Keimbahn-BRCA-mutiertem, HER2-negativem Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; nach neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie <sup>b</sup> ; adjuvante Therapie	beobachtendes Abwarten <sup>c</sup>
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass die (neo-)adjuvante Chemotherapie und die Operation abgeschlossen sind. c. Eine adjuvante Strahlentherapie kann sequenziell oder parallel zur endokrinen Therapie durchgeführt werden. Eine adjuvante Strahlentherapie ist gemäß G-BA nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2	

Der pU folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### **Studienpool und Studiendesign**

Für die Nutzenbewertung wird die Studie OlympiA herangezogen. Dabei handelt es sich um eine noch laufende, doppelblinde RCT zum Vergleich von Olaparib mit Placebo. Die Studie war nicht auf einen Vergleich mit beobachtendem Abwarten ausgelegt, dennoch ist die Studie für einen solchen Vergleich geeignet (siehe weiter unten).

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit Keimbahn-BRCA1- oder -BRCA2-mutiertem, HER2-negativem Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko eingeschlossen. Initial konnten nur Patientinnen und Patienten mit triple-negativem Mammakarzinom (TNBC) an der Studie OlympiA teilnehmen, der Einschluss von Patientinnen und Patienten mit einem positiven Hormonrezeptorstatus war ab Protokoll Version 3.0 (21.10.2015) erlaubt. Voraussetzung für den Einschluss war eine abgeschlossene adäquate Brust- sowie Axillaoperation. Wurde brusterhaltend operiert, war eine adjuvante Strahlentherapie vorgeschrieben. Im Falle einer Mastektomie konnte eine adjuvante Strahlentherapie gemäß den lokalen Richtlinien und / oder internationalen Leitlinien durchgeführt werden. Basierend auf den Vorgaben für eine adäquate Brust- sowie Axillaoperation wird bei den Patientinnen und Patienten von einem kurativen Behandlungsansatz ausgegangen. Des Weiteren mussten die Patientinnen und Patienten eine mindestens 6 Zyklen umfassende neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie mit Anthrazyklinen, Taxanen oder eine Kombination aus beidem als Vorbehandlung erhalten haben. Eine vorherige Behandlung mit einer Platinsubstanz im Rahmen der neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie war erlaubt. Die Patientinnen und Patienten mussten zum Studieneintritt einen guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1, aufweisen. Das Vorliegen eines hohes Rezidivrisikos war in den Einschlusskriterien in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus und dem Zeitpunkt der vorherigen Chemotherapie (neoadjuvant vs. adjuvant) definiert. Es wird davon ausgegangen, dass bei Patientinnen und Patienten, die die Einschlusskriterien der Studie OlympiA erfüllen, ein hohes Rezidivrisiko vorliegt.

In die Studie OlympiA wurden insgesamt 1836 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung mit Olaparib (N = 921) oder Placebo (N = 915) zugeteilt. Die Behandlung mit Olaparib im Interventionsarm erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation für maximal 12 Monate. Ein Wechsel auf die Behandlung des jeweils anderen Studienarms war nicht vorgesehen. In beiden Behandlungsarmen sollten Hormonrezeptor-positive Patientinnen und Patienten eine adjuvante endokrine Therapie gemäß lokalen Richtlinien und / oder internationalen Leitlinien erhalten. Aus den Angaben im Studienbericht geht hervor, dass ca. 90 % der Patientinnen und Patienten mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom in der Studie OlympiA eine endokrine Therapie erhielten.

Primärer Endpunkt der Studie ist das invasiv-krankheitsfreie Überleben (iDFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs) erhoben.

### ***Vorgelegte Patientenpopulation (Vorbehandlung mit Platinsubstanzen)***

In Übereinstimmung mit dem pU wird die Gesamtpopulation der Studie OlympiA als relevant erachtet und für die Nutzenbewertung herangezogen. Bei der Patientenpopulation besteht jedoch 1 Unsicherheit, die im Folgenden beschrieben wird.

Gemäß Einschlusskriterien war die Behandlung mit Platinsubstanzen im Rahmen der (neo)adjuvanten Chemotherapie erlaubt und wurde bei 26,4 % der Patientinnen und Patienten durchgeführt. Platinsubstanzen sind für die (neo)adjuvante Therapie des Mammakarzinoms nicht zugelassen. Hinsichtlich einer neoadjuvanten Behandlung mit einem platinhaltigen Chemotherapieschema bei TNBC besteht eine Diskrepanz zwischen Zulassung und einzelnen Leitlinienempfehlungen. Da die Behandlung mit Platinsubstanzen vor der Randomisierung stattfand, durch die zusätzlich durchgeführte Stratifizierung nach diesem Kriterium eine ausgewogene Verteilung zwischen den Behandlungsarmen besteht und die Therapie mit Platinsubstanzen zum Teil in den Leitlinien abgebildet ist, bleibt dieser Sachverhalt ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung.

### ***Vorliegende Datenschnitte***

Für die Studie OlympiA wurden bisher 2 Datenschnitte durchgeführt:

- 1. Datenschnitt (27.03.2020): geplante Interimsanalyse nach 165 iDFS-Ereignissen bei den ersten 900 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten
- 2. Datenschnitt (12.07.2021): geplante finale iDFS-Analyse nach 330 iDFS-Ereignissen

Für die Nutzenbewertung werden die Auswertungen zum 2. Datenschnitt (12.07.2021) herangezogen.

### ***Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten***

In der Studie OlympiA wurden bei allen Patientinnen und Patienten im Rahmen von Nachbeobachtungsvisiten gezielte körperliche Untersuchungen durchgeführt sowie klinische Zeichen und Symptome regelmäßig erfasst. Die in der Studie OlympiA durchgeführten Untersuchungen bilden die Leitlinienempfehlungen jedoch nicht vollständig ab. Zwar waren regelmäßige radiologische Untersuchungen vorgeschrieben, eine Mammografie war jedoch nicht verpflichtend. Die in der Studie alternativ durchgeführte Magnetresonanztomografie der Brust entspricht nicht den Leitlinienempfehlungen. Zudem war eine Mammasonografie nicht verpflichtend und erfolgte auch bei Patientinnen mit bilateraler Mastektomie und Männern nur im Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüffarztes. Die Nachsorgeintervalle in der Studie entsprechen größtenteils den Leitlinienempfehlungen, lediglich im 3. Jahr nach Randomisierung wurden die Patientinnen und Patienten abweichend halbjährlich statt vierteljährlich kontrolliert. Trotz der beschriebenen Abweichungen von den Leitlinienempfehlungen wurden die Patientinnen und Patienten in der Studie OlympiA insgesamt engmaschig und gezielt zur Erfassung von Rezidiven untersucht, sodass das Untersuchungsregime insgesamt als eine hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten angesehen wird.

## **Verzerrungspotenzial**

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie OlympiA als niedrig eingestuft.

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben und Rezidive wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Für die Endpunkte Symptomatik (erhoben mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 [EORTC QLQ-C30] und Functional Assessment of Chronic Illness Therapy[FACIT]-Fatigue) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft, da ein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten (> 10 %) nicht in die Auswertung einging. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu allen Endpunkten in der Kategorie Nebenwirkungen wird als niedrig eingeschätzt.

## **Ergebnisse**

### ***Mortalität***

#### *Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib gegenüber Placebo. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

### ***Morbidität***

#### *Rezidive*

Für den Endpunkt Rezidive zeigt sich sowohl für die Rezidivrate als auch für das krankheitsfreie Überleben jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib gegenüber Placebo. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten.

#### *Symptomatik, erhoben anhand des EORTC QLQ-C30*

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (Symptomatik) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib gegenüber Placebo. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2]. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Für die Symptome Fatigue, Appetitverlust und Obstipation zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib gegenüber Placebo. Die jeweiligen 95 %-KIs der SMD liegen jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2]. Damit lässt sich jeweils nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich daher jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten.

Für die Symptome Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Symptomatik, erhoben anhand des FACIT-Fatigue*

Für den Endpunkt FACIT-Fatigue zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib gegenüber Placebo. Das 95 %-KI der SMD liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$ . Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten.

#### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des EORTC QLQ-C30***

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Skala des globalen Gesundheitsstatus ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib gegenüber Placebo. Das 95 %-KI der SMD liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$ . Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

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

#### ***Nebenwirkungen***

##### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)*

Für den Endpunkt SUEs liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

##### *Schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad $\geq 3$ )*

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib gegenüber Placebo. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten.

##### *Abbruch wegen UEs*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib gegenüber Placebo. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

### *Spezifische UEs*

#### *Myelodysplastisches Syndrom (MDS) und akute myeloische Leukämie (AML) (standardisierte MedDRA-Abfrage [SMQ] + bevorzugter Begriff[PT]-Liste, UE)*

Für den Endpunkt MDS und AML (SMQ + PT-Liste, UE) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### *Pneumonitis (SMQ, UE)*

Für den Endpunkt Pneumonitis (SMQ, UE) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### *Ermüdung (PT, UE), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Systemorganklasse [SOC], UE), Dysgeusie (PT, UE), Appetit vermindert (PT, UE), Anämie (PT, SUE), Untersuchungen (SOC, schweres UE)*

Für die Endpunkte Ermüdung (PT, UE), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE), Dysgeusie (PT, UE), Appetit vermindert (PT, UE), Anämie (PT, SUE) und Untersuchungen (SOC, schweres UE; enthält die PTs Leukozytenzahl erniedrigt, Neutrophilenzahl erniedrigt und Lymphozytenzahl erniedrigt mit statistisch signifikantem Effekt zuungunsten von Olaparib) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib gegenüber Placebo. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Hinweis auf 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 sowohl positive als auch negative Effekte von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Als positive Effekte für Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben und den Endpunkt Rezidive jeweils ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Demgegenüber stehen negative Effekte von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten bei nicht schwerwiegenden / nicht schweren Symptomen sowie bei Nebenwirkungen. In der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome ergibt sich für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen mit dem

Ausmaß gering. Für Olaparib zeigt sich bei schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen ein Hinweis auf einen höheren Schaden, dessen Ausmaß für den übergeordneten Endpunkt schwere UEs und der darin enthaltenen SOC Untersuchungen jeweils erheblich sowie für den Endpunkt Anämie (SUE) beträchtlich ist. Unter den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen ergeben sich Hinweise auf einen höheren Schaden von Olaparib im Vergleich mit beobachtendem Abwarten in den Endpunkten Abbruch wegen UEs und mehreren spezifischen UEs mit jeweils beträchtlichem Ausmaß. Für den Endpunkt SUEs liegen keine geeigneten Daten vor, jedoch ist auch hier bei Nichtberücksichtigung der Progressionsereignisse von einem höheren Schaden von Olaparib auszugehen. Die beobachteten negativen Effekte zur Symptomatik beziehen sich dabei nur auf den verkürzten Beobachtungszeitraum von 24 Monaten, die Effekte bei den unerwünschten Ereignissen nur auf den verkürzten Zeitraum bis zum Behandlungsende zuzüglich 30 Tage (ca. 13 Monate).

Die beschriebenen negativen Effekte stellen die positiven Effekte in den Endpunkten Gesamtüberleben und Rezidive nicht gänzlich infrage, führen jedoch zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Zusammenfassend ergibt sich für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Keimbahn-BRCA-1 / -2-mutiertem, HER2-negativem Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko und nach vorheriger Behandlung mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Olaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendem 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 <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit Keimbahn-BRCA-mutiertem, HER2-negativem Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; nach neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie <sup>b</sup> ; adjuvante Therapie	beobachtendes Abwarten <sup>c</sup>	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass die (neo-)adjuvante Chemotherapie und die Operation abgeschlossen sind. c. Eine adjuvante Strahlentherapie kann sequenziell oder parallel zur endokrinen Therapie durchgeführt werden. Eine adjuvante Strahlentherapie ist gemäß G-BA nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2		

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