

Olaparib (Mammakarzinom, adjuvant) –

Addendum zum Projekt A22-89
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'ADDENDUM' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

ADDENDUM

Projekt: A23-02

Version: 1.0

Stand: 26.01.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1506

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Olaparib (Mammakarzinom, adjuvant) – Addendum zum Projekt A22-89

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

10.01.2023

Interne Projektnummer

A23-02

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

- Alina Reese
- Moritz Felsch
- Philip Kranz
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter

Olaparib, Mammatumoren – Mensch, Nutzenbewertung, NCT02032823

Keywords

Olaparib, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT02032823

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Auswertungen zu Nebenwirkungen	2
2.1.1 Verzerrungspotenzial	2
2.1.2 Ergebnisse.....	3
2.1.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	4
2.1.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	4
2.1.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	5
2.2 Zusammenfassung.....	6
3 Literatur	8

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo	3
Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten	5
Tabelle 3: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.....	6
Tabelle 4: Olaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AML	akute myeloische Leukämie
EORCT	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MDS	myelodysplastisches Syndrom
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage)
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
UESI	unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 10.01.2023 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A22-89 (Olaparib– Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der im Stellungnahmeverfahren [2] durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) nachgereichten Sensitivitätsanalysen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) ohne Berücksichtigung der Systemorganklasse (SOC) gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) sowie der Auswertungen für die spezifischen unerwünschten Ereignissen (UE) (myelodysplastisches Syndrom [MDS] und akute myeloische Leukämie [AML] sowie Pneumonitis) mit Nachbeobachtungsdauern bis zum Studienende oder Tod jeweils unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [3].

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

Für die Nutzenbewertung von Olaparib wurde die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) OlympiA herangezogen. Eine detaillierte Beschreibung der Studie findet sich in der Dossierbewertung A22-89 [1].

Nachfolgend werden auftragsgemäß die durch den pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Auswertungen zu den Endpunkten SUEs und spezifische UEs bewertet.

2.1 Auswertungen zu Nebenwirkungen

SUEs

Wie in der Nutzenbewertung A22-89 beschrieben, sind die vom pU im Dossier vorgelegten Auswertungen für den Endpunkt SUEs nicht zur Nutzenbewertung geeignet, da zu einem relevanten Anteil Progressionsereignisse aus der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) in die Auswertung eingehen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU eine Auswertung für den Endpunkt SUEs ohne Berücksichtigung der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) vorgelegt. Diese Auswertung wird zur Nutzenbewertung herangezogen.

Spezifische UEs

Für die Nutzenbewertung A22-89 wurde der kombinierte Endpunkt MDS und AML (standardisierte MedDRA-Abfrage [SMQ] + bevorzugter Begriff[PT]-Liste, UE) sowie der Endpunkt Pneumonitis (SMQ, UE) herangezogen. Gemäß Studienprotokoll sollten diese Endpunkte bis zum Studienende oder Tod beobachtet werden. Die im Dossier des pU vorgelegten Auswertungen dieser Endpunkte umfassen jedoch nur den Zeitraum der Behandlung zuzüglich 30 Tage. Diese Auswertungen wurden in der vorliegenden Datensituation dennoch zur Nutzenbewertung herangezogen, da aus dem Studienbericht eindeutig hervorging, dass für diese Endpunkte in der Zeit nach Behandlungsende keine Ereignisse in relevantem Ausmaß mehr hinzukamen (siehe Dossierbewertung A22-89). Im Stellungnahmeverfahren hat der pU nun Auswertungen mit einer Nachbeobachtungsdauer bis zum Studienende oder Tod vorgelegt. Diese Auswertungen sind für die Nutzenbewertung prinzipiell zu bevorzugen, da sie einen höheren Informationsgehalt aufweisen.

2.1.1 Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wird als niedrig eingeschätzt.

2.1.2 Ergebnisse

Die Ergebnisse für den Endpunkt SUEs ohne Berücksichtigung der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) sowie für die spezifischen UEs MDS und AML (SMQ + PT-Liste, UEs) und Pneumonitis (SMQ, UEs) aus der Studie OlympiA sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Olaparib		Placebo		Olaparib vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
OlympiA					
Nebenwirkungen					
SUEs ^b	911	75 (8,2)	904	58 (6,4)	1,28 [0,92; 1,79]; 0,147
MDS und AML (SMQ + PT-Liste, UEs) ^{c, d}	911	2 (0,2)	904	2 (0,2)	0,99 [0,14; 7,03]; > 0,999
Pneumonitis (SMQ, UEs) ^{c, d}	911	9 (1,0)	904	12 (1,3)	0,74 [0,32; 1,76]; 0,533
a. eigene Berechnung von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [4])					
b. ohne Berücksichtigung der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)					
c. in der Studie als UESI vorab festgelegt					
d. Beobachtungszeitraum bis zum Tod oder Studienende					
AML: akute myeloische Leukämie; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; MDS: myelodysplastisches Syndrom; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse					

Nebenwirkungen

SUEs (ohne Berücksichtigung der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen [einschließlich Zysten und Polypen])

Für den Endpunkt SUEs (ohne Berücksichtigung der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen [einschließlich Zysten und Polypen]) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringen Schaden von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

MDS und AML (SMQ + 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.

Übereinstimmend mit der Einschätzung in der Nutzenbewertung A22-89 zeigen die nachgereichten Auswertungen bis zum Studienende oder Tod demnach keine relevanten Unterschiede zu den bereits in der Nutzenbewertung herangezogenen Auswertungen bis zum Behandlungsende zuzüglich 30 Tage. Aus den nachgereichten Auswertungen zu spezifischen UEs ergibt sich daher keine Konsequenz für die Nutzenbewertung.

Subgruppen und Effektmodifikatoren

Für die nachgereichten Auswertungen zum Endpunkt SUEs ohne Berücksichtigung der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen), zu den spezifischen UEs MDS und AML (SMQ + PT-Liste, UE) sowie Pneumonitis (SMQ, UE) mit Nachbeobachtungsdauern bis zum Tod oder Studienende hat der pU keine Subgruppenanalysen vorgelegt.

Aussagen zu einer möglichen Effektmodifikation durch das Merkmal Alter sind deshalb für den Endpunkt SUEs nicht möglich. Für die spezifischen UEs MDS und AML (SMQ + PT-Liste, UE) sowie Pneumonitis (SMQ, UE) mit Nachbeobachtungsdauer bis zum Tod oder Studienende bestehen nur geringfügige Abweichungen zu den bereits herangezogenen Auswertungen in der Nutzenbewertung. Für diese Endpunkte wird daher nicht davon ausgegangen, dass sich die Ergebnisse aus Subgruppenanalysen zu den nachgereichten Auswertungen relevant von den im Dossier vorliegenden Subgruppenanalysen zu den Auswertungen bis zum Behandlungsende zuzüglich 30 Tage unterscheiden würden.

2.1.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

2.1.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.1.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt. In Tabelle 2 sind ausschließlich die im vorliegenden Addendum relevanten Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten

Endpunktkategorie Endpunkt	Olaparib vs. Placebo Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Verkürzte Beobachtungsdauer		
Nebenwirkungen		
SUEs	8,2 % vs. 6,4 % RR: 1,28 [0,92; 1,79] p = 0,147	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Gesamte Beobachtungsdauer		
Nebenwirkungen		
MDS und AML (UEs)	0,2 % vs. 0,2 % RR: 0,99 [0,14; 7,03] p > 0,999	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Pneumonitis (UEs)	1,0 % vs. 1,3 % RR: 0,74 [0,32; 1,76] p = 0,533	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie und der Skala der Zielgröße mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen bzw. unteren Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o bzw. KI_u).</p> <p>AML: akute myeloische Leukämie ; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; KI_u: untere Grenze des Konfidenzintervalls; MDS: myelodysplastisches Syndrom; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

2.1.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 3 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 3: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten

Positive Effekte	Negative Effekte
Gesamte Beobachtungsdauer	
Mortalität ▪ Gesamtüberleben: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
Morbidität schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Rezidive: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß beträchtlich	–
Verkürzte Beobachtungsdauer	
–	Morbidität nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Übelkeit und Erbrechen (Symptomatik, EORTC QLQ-C30): Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß gering
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ schwere UEs: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß erheblich ▫ Untersuchungen (schwere UEs): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß erheblich ▪ Anämie (SUEs): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß beträchtlich
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Abbruch wegen UEs: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß beträchtlich ▪ Ermüdung (UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs), Dysgeusie (UEs), Appetit vermindert (UEs): jeweils Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß beträchtlich
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

Im Vergleich zur Dossierbewertung A22-89 liegen nun verwertbare Ergebnisse für den Endpunkt SUEs vor. Für diesen Endpunkt zeigt sich kein positiver oder negativer Effekt von Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Durch das vorliegende Addendum ergeben sich somit insgesamt keine weiteren positiven oder negativen Effekte.

2.2 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Olaparib aus der Dossierbewertung A22-89 nicht. Die nachfolgende Tabelle 4 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Olaparib unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A22-89 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 4: Olaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	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 ^b ; adjuvante Therapie	beobachtendes Abwarten ^c	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass die (neo-)adjuvante Chemotherapie und die Operation abgeschlossen sind.</p> <p>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.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Olaparib (Mammakarzinom, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 13.12.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-89_olaparib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. AstraZeneca. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1466: Olaparib (Mammakarzinom, adjuvant); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/873/#stellungennahmen> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. AstraZeneca. Olaparib (Lynparza); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 08.12.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/873/#dossier>.
4. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).