

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Olaparib
(neues Anwendungsgebiet:
Mammakarzinom)**

Berlin, den 05. November 2019

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 825,

Auftrag: A19-57, Version: 1.0, Stand: 11.10.2019

G-BA Vorgangsnummer 2019-07-15-D-459

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Arzneimittel	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	5
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie	5
Bewertung der AkdÄ	5
Vorgelegte Evidenz: Studiendesign und Endpunkte	6
Endpunkte	7
Mortalität	7
Morbidität	7
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	7
Nebenwirkungen	7
Subgruppenanalysen	9
Bewertung der AkdÄ	10
Ergebnisse: Nutzen	10
Mortalität	10
Bewertung der AkdÄ	11
Ergebnisse: Schaden	12
Bewertung der AkdÄ	13
Klinische Aspekte	15
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	15
Fazit	16
Literaturverzeichnis	16

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Arzneimittel

Olaparib (Lynparza®) ist u. a. angezeigt als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA(Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen)1/2-Mutationen in der Keimbahn, 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, die Patienten waren für diese Behandlungen nicht geeignet. Patienten mit Hormonrezeptor(HR)-positivem Mammakarzinom sollten außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen oder für eine endokrine Therapie nicht geeignet sein (1).

Olaparib inhibiert die humanen Poly(ADP-Ribose)-Polymerase-Enzyme (PARP-1, PARP-2 und PARP-3). PARP-Enzyme sind an der Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen beteiligt. Für die PARP-induzierte Reparatur muss sich PARP nach der Chromatin-Modifikation von der DNA dissoziieren, um den Zugang für die Basenexzisionsreparatur(BER)-Enzyme zu erleichtern. Olaparib bindet an das aktive Zentrum der DNA-assoziierten PARP und verhindert die Dissoziation von PARP, wodurch die Reparatur blockiert wird und DNA-Doppelstrangbrüche entstehen. In normalen Zellen erfolgt in solchen Fällen eine Reparatur durch homologe Rekombinationsreparatur (HRR). Bei Krebsarten, denen funktionelle Komponenten der HRR fehlen, z. B. mit BRCA1/2-Mutationen, können die DNA-Doppelstrangbrüche nicht exakt oder wirksam repariert werden. Stattdessen werden alternative, fehleranfällige Wege aktiviert, die zu erhöhter genomischer Instabilität führen. Nach mehreren Replikationsrunden kann die genomische Instabilität so groß werden, dass die Krebszelle abstirbt, da Krebszellen im Verhältnis zu normalen Zellen eine hohe Last an DNA-Schäden aufweisen (1).

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Fragestellung der Dossierbewertung und die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. Die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib erfolgt als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2(humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2)-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im Rahmen der (neo)adjuvanten oder metastasierten Situation behandelt worden sein, es sei denn, diese Behandlungen waren für die Patienten nicht geeignet. Patienten mit HR-positivem Mammakarzinom sollten außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen oder eine endokrine Therapie sollte für diese Patienten nicht geeignet sein.

Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Olaparib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen 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
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: 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 Patienten nicht geeignet. c: 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. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2	

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) benennt die Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie nicht als Teil der ZVT. Aus Sicht des IQWiG hat dies keine Konsequenz für die Bewertung, da eine Überprüfung des Studienpools des pU keine zusätzliche relevante Studie mit Olaparib gegenüber einer Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen Therapie ergab.

Bewertung der AkdÄ

Aus Sicht der AkdÄ werden bei der Auswahl der ZVT nicht alle Behandlungsoptionen berücksichtigt. Insbesondere ist dabei die Auswahl des pU nicht nachvollziehbar, weil sie die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib erschwert.

Etwas mehr als 50 % der Patienten in der OlympiAD-Studie hatten HR-positive Karzinome (2). In der metastasierten Situation würden typischerweise eine endokrine Therapie (bzw. Sequenztherapien) mit Antiöstrogenen und Aromatasehemmern (\pm CDK4/6-Inhibitoren) zum Einsatz kommen. Auch die Patienten, die eine endokrine Therapie bekommen haben, unter der eine Krankheitsprogression auftrat, können erneut mit einer endokrinen Therapie behandelt werden. Durch die Auswahl der ZVT vom G-BA wird diese Behandlungsoption gewissermaßen „übersprungen“.

Bei Triple-negativen Karzinomen kommt typischerweise Carboplatin zum Einsatz, auch dann, wenn die Patienten bereits eine Platin-basierte Therapie bekommen haben. Dies

war in der OlympiAD-Studie trotz knapp 50 % Triple-negativer Tumoren nur bei 29,3 % bzw. 26,8 % der Patienten der Fall. In der Studie waren Platin-refraktäre Patienten ausgeschlossen, sodass eine Platin-basierte Therapie nochmal infrage käme. Insbesondere für die 70 % der Patienten ohne Platin-Vorbehandlung ist diese Alternative relevant und müsste im Rahmen der ZVT berücksichtigt werden.

Auch Kombinationstherapien wären für einen Teil der Patienten eine Option gewesen. Damit sind i. d. R. höhere Ansprechraten und längere Progressionsfreiheit erreichbar, auch wenn dagegen eine erhöhte Inzidenz von Nebenwirkungen abgewogen werden muss.

Dass diese Optionen nicht nachrangig zu betrachten sind, ist daran zu erkennen, dass in der OlympiAD-Studie bei einem progressionsfreien Überleben (PFS von 7,0 vs. 4,2 Monaten) das mediane Gesamtüberleben 19,3 vs. 19,6 Monate beträgt (2): Es kann davon ausgegangen werden, dass die Nachfolgetherapien durchaus effektiver als Olaparib oder die Vergleichstherapie waren.

Vorgelegte Evidenz: Studiendesign und Endpunkte

Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib die Studie OlympiAD vor (2). OlympiAD ist eine offene, multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie zum Vergleich von Olaparib mit einer Chemotherapie nach Wahl des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin.

Eingeschlossen wurden Patienten mit BRCA1- und/oder BRCA2-mutiertem (Keimbahn), HER2-negativem, metastasiertem Brustkrebs. Alle Patienten mussten mit einem Anthrazyklin und Taxan (in neoadjuvanter, adjuvanter oder metastasierter Situation) vorbehandelt sein, außer es lag eine Kontraindikation vor. Bei HR-positivem Brustkrebs (Estrogenrezeptor(ER)-positiv und/oder Progesteronrezeptor(PgR)-positiv) mussten die Patienten mit mindestens einer endokrinen Therapie vorbehandelt worden sein und unter dieser eine Krankheitsprogression erfahren haben, oder sie mussten eine Erkrankung aufweisen, die der behandelnde Arzt als ungeeignet für eine endokrine Therapie befand. Es waren maximal zwei vorherige Chemotherapieschemata für die metastasierte Erkrankung erlaubt.

In die Studie wurden insgesamt 302 Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Olaparib (n = 205) oder einer Chemotherapie nach Wahl des Arztes (n = 97) zugeteilt, die vor der Randomisierung zwischen Capecitabin, Vinorelbin und Eribulin ausgewählt wurde. Im Kontrollarm erhielten 41 Patienten Capecitabin, 16 Vinorelbin und 34 Eribulin.

Primärer Endpunkt der Studie war das PFS; als sekundäre Endpunkte wurden u. a. das Gesamtüberleben, die Symptomatik, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE) erhoben.

Für die Nutzenbewertung zieht das IQWiG den zweiten prädefinierten Datenschnitt vom 25.09.2017 heran, der als finale Auswertung der Studie nach ca. 190 Todesfällen geplant wurde.

Endpunkte

Für die Nutzenbewertung zieht das IQWiG folgende Endpunkte heran:

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

- erhoben über EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen

Nebenwirkungen

- schwerwiegende UE (SUE)
- schwere UE (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
- Abbruch wegen UE
- myelodysplastisches Syndrom (PT, schwere UE)
- akute myeloische Leukämie (PT, schwere UE)
- Pneumonitis (PT, UE)
- Hand-Fuß-Syndrom (PT, UE)
- ggf. weitere spezifische UE.

Das IQWiG schließt folgende vom pU vorgelegten Endpunkte nicht ein:

- PFS: Operationalisierung nicht patientenrelevant, da Erhebung ausschließlich auf ein bildgebendes Verfahren und nicht auf Symptomatik gestützt,
- PFS2 (beurteilt durch den Arzt auf Basis jeweiliger Routinemethoden [z. B. radiologisch oder symptomatisch]): beinhaltet neben symptomatischen Ereignissen auch solche Ereignisse, die auf einem bildgebenden Verfahren beruhen,
- symptomatischer Progress: die post hoc gewählte Operationalisierung ist nicht geeignet, die symptomatische Progression hinreichend zu erfassen,
- Tumoransprechen (objektive Ansprechrate, Krankheitskontrollrate, Zeit bis zum Beginn des Ansprechens sowie Dauer des Ansprechens): nicht patientenrelevant, da die Beurteilung des Tumoransprechens ausschließlich auf der Basis bildgebender Verfahren und nicht über eine von dem Patienten spürbaren Symptomatik erfolgt,
- Zeit bis zur Folgetherapie: durch die Operationalisierung erfolgt keine Messung des patientenrelevanten Einflusses der Folgetherapien,

- Zeit bis zur ersten Dosis oder Dosiserhöhung eines starken Schmerzmittels: Operationalisierung (Einsatz eines nicht genau definierten Schmerzmittels) nicht geeignet, den Schmerz der Patienten adäquat abzubilden; zudem werden die Symptome Schmerz und Verstopfung als Komponente des EORTC QLQ-C30 direkt abgefragt.

Der Morbiditätsendpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen) sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen) werden vom IQWiG eingeschlossen. Allerdings liegen aus seiner Sicht dazu keine verwertbaren Daten vor.

Dies begründet das IQWiG zum einen damit, dass sich der Anteil der von in den Auswertungen unberücksichtigt gebliebenen Patienten zwischen den Behandlungsarmen um mehr als 15 Prozentpunkte unterscheidet. In die Analysen gingen alle Patienten ein, zu denen mindestens zwei Messwerte (zu Studienbeginn und mindestens ein Wert danach) vorlagen. Aus diesem Grund gehen 7,3 % der Patienten im Olaparib-Arm und 24,7 % der Patienten im Chemotherapie-Arm nicht in die Auswertung ein, sodass sich eine Differenz von 17,4 Prozentpunkten ergibt. Zum anderen berücksichtigt das IQWiG die Analyse der Zeit bis zur Verbesserung nicht, da die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung in diesem fortgeschrittenen Krankheitsstadium als inhaltlich sinnvoller angesehen wird.

Des Weiteren wird die vom pU primär gewählte Operationalisierung in der Responderanalyse als nicht sachgerecht bewertet. In die Analysen geht nicht nur die Verschlechterung des Wertes um mindestens zehn Punkte, sondern zusätzlich das Ereignis Tod ein, das aber bereits im Endpunkt Gesamtüberleben erfasst wird. Eine erneute Berücksichtigung in der Auswertung ist nicht sachgerecht. Da sich der Einfluss der Todesereignisse nicht einschätzen lässt, ist eine unabhängige Betrachtung der Morbidität bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht möglich. Das IQWiG weist auch darauf hin, dass die beschriebene Operationalisierung bedeutet, dass bei diesen Analysen Patienten zu Tag 1 zensiert wurden. Somit gehen zwar formal alle Patienten in die Analyse ein, dennoch liefern die zu Tag 1 zensierten Patienten keine zusätzlichen Informationen für die Analyse, sodass sie den gleichen Stellenwert haben wie die von vornherein nicht berücksichtigten Patienten. Es ist nicht auszuschließen, dass dieser Anteil zwischen den Therapiearmen stark unterschiedlich ist. Damit ist aus Sicht des IQWiG die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht zu beurteilen und die Responderanalyse für die Nutzenbewertung als nicht verwertbar anzusehen.

Zum Endpunkt spezifische UE trifft das IQWiG eine Auswahl der berücksichtigten UE anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Zudem werden spezifische UE auch ausgewählt, wenn diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind.

Vom IQWiG nicht berücksichtigt werden folgende spezifische UE, zu denen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen *zugunsten* von Olaparib vorliegen:

- Schleimhautentzündung
- Tränensekretion verstärkt
- Mundtrockenheit
- periphere sensorische Neuropathie
- Muskelspasmen
- Myalgie
- Hypokaliämie
- Vitamin-D-Mangel
- Alaninaminotransferase erhöht
- Aspartataminotransferase erhöht.

Alle diese spezifischen UE waren nicht schwer (CTCAE Grad 1–2).

Das IQWiG stuft das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für die Studie OlympiAD als niedrig ein, das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aller Endpunkte außer dem Gesamtüberleben allerdings als hoch. Grund hierfür ist zum einen die fehlende Verblindung, zum anderen die unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei großem Unterschied in der medianen Behandlungsdauer (und damit Beobachtungsdauer) zwischen dem Olaparib-Arm (251 Tage) und dem Chemotherapie-Arm (105 Tage).

Subgruppenanalysen

In der Studie OlympiAD waren Subgruppenanalysen *a priori* nur für den primären Studienendpunkt PFS definiert.

Im Dossier Modul 4A präsentiert der pU zahlreiche Subgruppenanalysen zu Nutzen- und Schadensendpunkten unter Einbeziehung von neun Subgruppenmerkmalen. Anhand der Ergebnisse stellt der pU fest, dass bei keinem der betrachteten Endpunkte fazitrelevante Effektmodifikationen vorlagen. Dies 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.

Aus Sicht des IQWiG ist die Argumentation des pU nicht sachgerecht. Das IQWiG zieht statistisch signifikante Interaktionen relevanter Effektmodifikatoren heran und bewertet sie in der Gesamtschau der vorliegenden Ergebnisse. Aus seiner Sicht sind aber lediglich folgende sieben Subgruppenmerkmale relevant:

- vorherige Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms (ja/nein)
- HR-Status (ER- und/oder PgR-positiv/ER- und PgR-negativ)
- BRCA-Mutationstyp (1/2 oder 1 und 2)
- Alter bei Randomisierung (< 65 Jahre/≥ 65 Jahre)

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

Bewertung der AkdÄ

Aus Sicht der AkdÄ erschwert das gewählte Studiendesign die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib. In der Studie wurden HR-positive und die Triple-negative Tumoren im Vergleichsarm gleich behandelt; bei den ersteren wäre eine leitliniengerechte endokrine Therapie und bei den zweiten eine platinhaltige Vortherapie als Behandlungsoption im Vergleichsarm erforderlich gewesen (Tabelle 2). Dies hätte eine präzise Evaluation des Zusatznutzens ermöglicht.

Tabelle 2: Studienpopulation

OlympiAD Hormonrezeptorstatus: n (%)	Olaparib (N = 205)	Chemotherapie (N = 97)
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)

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; ER: Estrogenrezeptor; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PgR: Progesteronrezeptor, TNBC: Triple-negativer Brustkrebs

Die AkdÄ stimmt dem IQWiG zu, dass die Operationalisierung zu den Endpunkten PFS und PFS2, keine patientenrelevante Bewertung der symptomatischen Krankheitsprogression erlaubt, da ihre Erhebung auf bildgebenden Verfahren beruht. Es muss aber darauf hingewiesen werden, dass die häufige Bildgebung während der Studie nicht dem üblichen Vorgehen in der klinischen Praxis entspricht. Eine Erhebung der symptomatischen Krankheitsprogression ist aber i. d. R. von großer Subjektivität geprägt, da die Symptomerfassung und v. a. die Zeit, bis sich Symptome bei einzelnen Patienten bemerkbar machen, subjektiv, aber auch patientenindividuell stark divergieren.

Ergebnisse: Nutzen

Mortalität

Die Ergebnisse zur Endpunktkategorie Mortalität sowie die dazu gehörigen Subgruppenanalysen sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Gesamtüberleben

Endpunkt	Olaparib		Chemotherapie nach Wahl des Arztes ^a		Olaparib vs. Chemotherapie
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) n (%)	HR (95 % CI) p-Wert
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 ^b
Subgruppenanalyse^c; 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
Interaktion^d					0,0215
<p>a: Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin nach Wahl des Arztes; b: HR und CI aus Log-Rank-Teststatistik; p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach vorheriger Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses, Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus und vorherige platinbasierte Chemotherapie des Brustkrebses; c: Berechnungen des IQWiG, HR und CI: Cox-Proportional-Hazards-Modell ohne Stratifizierungsfaktoren, p-Wert: Log-Rank-Test ohne Stratifizierung; d: Likelihood-Ratio-Test HR: Hazard Ratio; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; CI: Konfidenzintervall</p>					

Der pU weist auf die Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses hin. Für Patienten mit vorheriger Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patienten ohne vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib. Aus Sicht des pU ist dieses Ergebnis in der vorliegenden Therapiesituation bemerkenswert, da keine vergleichbaren Resultate bisher gezeigt werden konnten.

Bewertung der AkdÄ

Bezüglich des Gesamtüberlebens zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Subgruppenanalyse nach dem Merkmal „vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses: ja/nein“ ist aus Sicht der AkdÄ mit großer Vorsicht zu interpretieren, da der postulierte Effekt keineswegs als gesichert anzusehen ist. Ein Zufallsergebnis ist durchaus möglich. Als Grund dafür sind v. a. die sehr kleinen Fallzahlen der eingeschlossenen Patienten anzuführen. Zudem zeigt sich die Effektmodulation bezüglich des PFS nicht in gleicher Weise. Auch ist das Gesamtüberleben im Vergleichsarm für die mit Chemotherapie vorbehandelten Patienten länger als für die nicht mit Chemotherapie vorbehandelten (17,2 vs. 14,7 Monate), was nicht den klinischen Erwartungen entspricht. Auch die Autoren der Originalpublikation der

OlympiAD-Studie weisen darauf hin, dass die Studie nicht ausreichend gepowert war, um Effektunterschiede aufzudecken, die durch Subgruppenanalysen suggeriert werden, und daher jegliche Schlussfolgerungen lediglich als Hypothesen generierend anzusehen sind (2).

Aus Sicht der AkdÄ darf die Effektmodifikation bezüglich des Endpunkts Gesamtüberleben in der Subgruppenanalyse trotz formal positivem Test auf statistische Signifikanz bei extrem niedriger Vortestwahrscheinlichkeit bei Betrachtung der sonstigen Daten und der klinischen Plausibilität nicht in eine separate Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib anhand des Merkmals „vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses ja/nein“ münden.

Die Daten zur Endpunktkategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität werden vom IQWiG aus methodischen Gründen nicht für die Bewertung herangezogen. Auch die AkdÄ bedauert, dass insbesondere die gesundheitsbezogene Lebensqualität nur bis zum Ende der Studientherapie (aufgrund von Progression) bzw. bis 30 Tage nach dem Behandlungsende (aufgrund von Nebenwirkungen) erfasst wurde. Das führt dazu, dass trotz gleich langem Gesamtüberleben in den Behandlungsarmen ein Ungleichgewicht in der Erfassung entstanden ist und dass die Zahl der Therapieabbrüche aufgrund von UE im Chemotherapie-Arm wesentlich höher war. Zudem ist aus Sicht der AkdÄ die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als „Zeit bis zur Verschlechterung“ allein keine adäquate Methodik. Klinisch relevant ist vor allem der Verlauf der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über die Zeit. So weisen die aktuell publizierten Ergebnisse auf einen möglichen geringen Vorteil für Olaparib bezüglich des Gesundheitszustands bzw. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hin. Die klinische Relevanz dieses Vorteils ist allerdings noch fraglich (3).

Die AkdÄ stimmt der Kritik des IQWiG zu, dass die Mixed-Model-for-repeated-Measurements(MMRM)-Analyse des pU nicht geeignet ist, da sich der Anteil von in den Auswertungen unberücksichtigt gebliebenen Patienten zwischen den Behandlungsgruppen um mehr als 15 Prozentpunkte unterscheidet. So wurden bereits in der Woche 6 nur noch 177 Patienten im Olaparib-Arm (von 205) und 68 Patienten im Chemotherapie-Arm (von 97) berücksichtigt, da bereits 14 % bzw. 30 % zensiert worden waren. Das liegt sicherlich an der Tatsache, dass Patienten nur bis zur Progression bzw. bis 30 Tage nach dem Behandlungsende aufgrund von Nebenwirkungen beobachtet wurden. Das PFS war im Olaparib-Arm höher, die Abbrüche wegen UE unter der Chemotherapie doppelt so häufig. Das dadurch entstehende Ungleichgewicht lässt eine zuverlässige Interpretation der Ergebnisse nicht zu.

Ergebnisse: Schaden

Die Ergebnisse zu den Schadensendpunkten sind in Tabelle 4 dargestellt:

Tabelle 4: Ergebnisse zur Endpunktkategorie Schaden

Endpunkt	Olaparib (N = 205)	Chemotherapie nach Wahl des Arztes ^a (N = 91)	Olaparib vs. Chemo- therapie ^a
	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) n (%)	HR (95 % CI) p-Wert ^b
SUE	n. e. (k. A.) 34 (16,6)	n. e. (k. A.) 15 (16,5)	0,55 (0,28–1,11) 0,098
schwere UE	n. e. (k. A.) 78 (38,0)	n. e. (k. A.) 45 (49,5)	0,45 (0,29–0,69) < 0,001
Abbruch wegen UE	n. e. (k. A.) 10 (4,9)	n. e. (k. A.) 7 (7,7)	0,29 (0,09–0,95) 0,042
MDS ^c	0 (0)	0 (0)	n. b.
AML ^c	0 (0)	0 (0)	n. b.
Pneumonitis	0 (0)	0 (0)	n. b.
Hand-Fuß-Syndrom	n. e. (k. A.) 1 (0,5)	n. e. (k. A.) 19 (20,9)	0,02 (0,01–0,07) < 0,001
Anämie ^c	n. e. (k. A.) 32 (15,6)	n. e. (k. A.) 4 (4,4)	2,22 (1,05–4,69) 0,037
Neutropenie ^c	n. e. (k. A.) 11 (5,4)	n. e. (k. A.) 12 (13,2)	0,32 (0,13–0,79) 0,014
Gefäßserkrankungen ^c	n. e. (k. A.) 2 (1,0)	n. e. (k. A.) 5 (5,5)	0,03 (0,00–0,22) < 0,001
Übelkeit	1,6 (k. A.) 119 (58,0)	14,5 (k. A.) 32 (35,2)	1,69 (1,20–2,37) 0,014
Allopezie	n. e. (k. A.) 7 (3,4)	n. e. (k. A.) 12 (13,2)	0,12 (0,04–0,34) < 0,001
allgemeine Erkrankun- gen und Beschwerden am Verabreichungsort	7,9 (k. A.) 106 (51,7)	1,5 (k. A.) 56 (61,5)	0,58 (0,40–0,83) 0,003

a: Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin nach Wahl des Arztes

b: HR und KI aus Log-Rank-Teststatistik; p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils ohne Stratifizierung, sofern nicht anders angegeben

c: schwere UE, CTCAE-Grad ≥ 3

ALM: akute myeloische Leukämie; CI: Konfidenzintervall; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; MDS: myelodysplastisches Syndrom; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht

Bewertung der AkdÄ

Schwere Nebenwirkungen traten unter Olaparib signifikant seltener als im Vergleichsarm auf, während sich bezüglich SUE kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte.

Als Nachteile von Olaparib führt das IQWiG folgende UE auf, die entsprechend eingestuft werden:

- schwere bzw. schwerwiegende Nebenwirkungen:
 - Anämie (CTCAE-Grad ≥ 3)
- nicht schwere bzw. schwerwiegende Nebenwirkungen:
 - Übelkeit

Als Vorteile von Olaparib führt das IQWiG folgende UE auf, die entsprechend eingestuft werden:

- schwere bzw. schwerwiegende Nebenwirkungen:
 - schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UE
 - Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Gefäßerkrankungen (CTCAE-Grad ≥ 3)
- nicht schwere bzw. schwerwiegende Nebenwirkungen:
 - Übelkeit
 - Hand-Fuß-Syndrom
 - Alopezie
 - allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Ein pauschales „Gegenrechnen“ der Toxizitäten von Olaparib bzw. Chemotherapie, das lediglich auf dem CTCAE-Grad basiert, ist aus Sicht der AkdÄ für die Bewertung des Zusatznutzens nicht sachgerecht. Es muss immer zusätzlich die klinische Relevanz der aufgetretenen UE berücksichtigt werden. So trat unter Olaparib Übelkeit statistisch signifikant häufiger als im Vergleichsarm auf; eine Nebenwirkung, die für Patienten eine große Beeinträchtigung sein kann. Auch wenn die Übelkeit formal nicht schwer war (vorwiegend CTCAE-Grad 1-2), kann eine dauerhafte, leichte Übelkeit, wie sie von den Patienten in der Praxis häufig berichtet wird, die gesundheitsbezogene Lebensqualität deutlich beeinträchtigen.

Unter der Chemotherapie kam es insbesondere zu Leukopenie und Neutropenie, eine relevant erhöhte Zahl an Infektionen wurde aber nicht berichtet. Auch hierbei ist zu berücksichtigen, dass solche schweren, aber i. d. R. nur kurz andauernden Nebenwirkungen, von den Patienten in der Praxis besser toleriert werden als z. B. die dauerhafte Übelkeit.

Die erhöhte Inzidenz von Hand-Fuß-Syndrom ist vermutlich insbesondere unter der Therapie mit Capecitabin aufgetreten; hier wäre eine differenzierte Betrachtung der spezifischen Nebenwirkungen der drei eingesetzten Wirkstoffe im Chemotherapie-Arm sachgerechter gewesen. Zum SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ gehören u. a. UE wie Infusions- bzw. Injektionsreaktionen, Fieber, Entzündungen und anormale Schleimhautbefunde. Laut pU zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied hier lediglich für Schleimhautentzündungen, die aber nicht schwer waren. Dass Reaktionen an der Infusions- bzw. Injektionsstelle unter der Chemotherapie mit Vinorelbin oder Eribulin deutlich häufiger auftreten können als unter der oralen Verabreichung von Olaparib, versteht sich von selbst.

Zu den Gefäßerkrankungen gehören u. a. embolische bzw. thrombotische Ereignisse, aber auch Hitzewallungen, Hypo- bzw. Hypertonie, Flush und peripheres Kältegefühl. Bei welchen schweren UE davon genau ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib bestand, führt der pU nicht aus. Auch wird nicht ausgeführt, auf welche UE genau die Therapieabbrüche aufgrund von UE am häufigsten zurückzuführen sind.

Klinische Aspekte

Auch wenn sich bezüglich der Inzidenz von Fatigue kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zeigte, berichten Patienten unter der Behandlung mit Olaparib in der klinischen Praxis häufig von Fatigue, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität erheblich einschränkt. Fatigue fällt unter die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, zu der sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Olaparib zeigte, der als Vorteil für Olaparib gewertet wird. Aus Sicht der AkdÄ reichen die geringen Patientenzahlen möglicherweise nicht aus, um den Schaden durch Fatigue unter Olaparib im Vergleich zu den drei eingesetzten Wirkstoffen im Chemotherapie-Arm abschließend beurteilen zu können.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib durch den pU und das IQWiG ist in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib

Indikation	pharmazeutischer Unternehmer	IQWiG
Olaparib als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben ^{a,b}	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	Patienten ohne vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ^c Patienten mit vorheriger Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ^c
<p>a: Die 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 Patienten nicht geeignet.</p> <p>b: Patienten mit HR-positivem Mammakarzinom sollten außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen oder eine endokrine Therapie für diese nicht geeignet sein.</p> <p>c: In die Studie OlympiAD wurden nur Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 sowie Patienten im metastasierten Stadium eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 bzw. Patienten mit lokal fortgeschrittenem Stadium übertragen werden können.</p>		

Die AkdÄ folgt nicht der Bewertung des IQWiG. Die vorliegenden Daten zur Krankheitskontrolle (PFS, Ansprechrate) belegen eine Wirksamkeit von Olaparib, die sich allerdings nicht in ein längeres Überleben überträgt, obwohl in der Studie ein Cross-over nicht zugelassen war. Ein Überlebensvorteil für eine Subgruppe – wie vom IQWiG postuliert – ist aus Sicht der AkdÄ aus den o. g. Gründen (Abschnitt Ergebnisse: Nutzen) nicht belegt und deshalb auch nicht zu berücksichtigen. Die AkdÄ stimmt dem IQWiG zu, dass Subgruppenanalysen zur Untersuchung ggf. differenzieller Effekte von Olaparib im Vergleich mit der *a priori* gewählten Chemotherapie (Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin) wünschenswert gewesen wären, um der Frage nachzugehen, ob sich die Effekte zwischen den unterschiedlichen Therapieoptionen unterscheiden. Die

Aussagekraft von Subgruppenanalysen dieser Art anhand der Daten der OlympiAD-Studie ist aber als fraglich einzustufen, da es sich im Kontrollarm um sehr kleine Patientensubgruppen handelt.

Bezüglich der Morbidität ist ein Zusatznutzen insbesondere für die Subgruppe der Patienten mit Triple-negativen Karzinomen denkbar. Bei diesen Patienten wird nach Progress der Erkrankung im Chemotherapie-Arm in stärkerem Maße systemische Chemotherapie eingesetzt als in der Olaparib-Gruppe, um die gleiche Überlebenszeit zu erreichen. Dies ist angesichts der längeren Ansprechdauer und insgesamt besseren Verträglichkeit des PARP-Inhibitors Olaparib ein möglicher Vorteil für die Patienten.

Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lässt die eingeschränkte Datenlage jedoch keinen bzw. nur einen sehr geringen Vorteil für Olaparib erkennen.

Die Vorteile von Olaparib bezüglich der Vermeidung von Nebenwirkungen beziehen sich auf schwere UE sowie auf Abbruch wegen UE, signifikante Unterschiede bestehen bezüglich Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3) und Gefäßerkrankungen (CTCAE-Grad ≥ 3). Die klinische Relevanz dieser Effekte ist allerdings nicht abschließend beurteilbar, da Daten zu klinischen Effekten wie Infektionen oder Hospitalisierungen nicht vorliegen.

Nach Abwägung dieser Aspekte lässt sich aus Sicht der AkdÄ lediglich ein **geringer Zusatznutzen** von Olaparib ableiten, der sich nach derzeitiger Datenlage im Wesentlichen durch Effekte zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen begründet. Die qualitative Ergebnissicherheit wird als mäßig eingestuft, da die Endpunkt-Ergebnisse aus einer randomisierten, nicht verblindeten Studie stammen, und das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen – vom IQWiG und von der AkdÄ übereinstimmend – als hoch eingestuft wird.

Fazit

Aus Sicht der AkdÄ besteht für Olaparib als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben, ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

Literaturverzeichnis

1. AstraZeneca GmbH: Fachinformation "Lynparza® 100 mg/150 mg Filmtabletten". Stand: Juni 2019.
2. Robson M, Im SA, Senkus E et al.: Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. N Engl J Med 2017; 377: 523-533.
3. Robson M, Ruddy KJ, Im SA et al.: Patient-reported outcomes in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer receiving olaparib versus chemotherapy in the OlympiAD trial. Eur J Cancer 2019; 120: 20-30.