

Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel.: 030 27876089-0
Fax: 030 27876089-18
info@dgho.de

5. November 2019

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Olaparib (neues Anwendungsgebiet,
Mammakarzinom, BRCAmut)**

veröffentlicht am 15. Oktober 2019

Vorgangsnummer 2019-07-15-D-459

IQWiG Bericht Nr. 825

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Olaparib (Lynparza®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek

Vorsitzender

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Diana Lüftner

Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397

Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754

IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF

info@dgho.de • www.dgho.de

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Olaparib (Lynparza®) ist das erste Verfahren zu einem PARP-Inhibitor in der Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms. Die Zulassung ist beschränkt auf Patienten* mit HER2 negativem, BRCA mutiertem Mammakarzinom nach Vortherapie mit einem Anthrazyklin und einem Taxan in der (neo-)adjuvanten oder metastasierten Situation. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusätzliche Subpopulation	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin oder ggf. eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie	beträchtlich	Hinweis	keine Vortherapie im metastasierten Stadium	beträchtlich	Hinweis
				Vortherapie im metastasierten Stadium	beträchtlich	Hinweis

Unsere Anmerkungen sind:

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht weitgehend den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Die zunehmend häufig eingesetzten Platinderivate sind eine chemotherapeutische Alternative, formal jedoch in dieser Indikation nicht zugelassen.
- Basis der frühen Nutzenbewertung zum Vergleich von Olaparib vs Chemotherapie (nach Wahl des behandelnden Arztes) beim BRCA-mutierten, fortgeschrittenen/metastasierten Mammakarzinom nach Chemotherapie mit Anthrazyklin und Taxanen ist OlympiAD.
- Olaparib führt zu einer Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zur Reduktion belastender Nebenwirkungen. Die Überlebenszeit wurde in der Gesamtstudienpopulation nicht verlängert.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Olaparib den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Olaparib ist eine wertvolle Bereicherung der Therapieoptionen in einer molekularbiologisch definierten Subgruppe des metastasierten Mammakarzinoms mit großem, ungedecktem medizinischem Bedarf.

* Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.

2. Einleitung

Brustkrebs ist der mit Abstand häufigste maligne Tumor der Frauen. In Deutschland wurde die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2014 auf 75.200/Jahr geschätzt [1]. Das Mammakarzinom macht 31,3%

aller Krebserkrankungen bei Frauen aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren. Entscheidend für Prognose und Therapie sind die Ausbreitung der Erkrankung und die Biologie des Karzinoms. Diese ermöglicht die Differenzierung in vier molekulare Subtypen. Die Therapie im metastasierten Stadium orientiert sich an der Biologie der Erkrankung, Komorbidität, der Vortherapie und den Wünschen der Patientin [2, 3, 4, 5].

3. Stand des Wissens

Die aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem und metastasiertem Mammakarzinom beruhen weitgehend auf einer histopathologischen Klassifikation von Subtypen, basierend auf der Expression von Hormonrezeptoren sowie HER2 und auf der Wachstumskinetik [6].

Inzwischen wurde auch deutlich, dass das Mammakarzinom bei BRCA-Keimbahnmutationsträgerinnen eine biologisch distinkte Entität ist. Histologisch werden über 80% der Mammakarzinome bei diesen Patienten als invasiv duktal klassifiziert, mit einem relativ höheren Anteil von G2- und G3 Tumoren [7]. 75-80% der Karzinome bei BRCA-1- und 25-30% der Karzinome bei BRCA-2-Mutationsträgerinnen sind HR-negativ. HER-2-Überexpression wird nur bei etwa 10% der invasiven Karzinome diagnostiziert. Damit ergibt sich bei den BRCA-1-Mutationsträgerinnen eine Rate von etwa 70% triple negativer Karzinome, bei BRCA-2-Mutationsträgerinnen von 15-20%.

Aus der unterschiedlichen Biologie der BRCA-mutierten Mammakarzinom resultiert eine unterschiedliche Sensitivität gegenüber Chemotherapie. Im TNT Trial bei Patienten mit triple negativem Mammakarzinom zeigte sich eine höhere Wirksamkeit für Carboplatin gegenüber Docetaxel [8].

Darüber hinaus bietet die Biologie der BRCA-mutierten Tumorzelle einen Ansatz für gezielte Therapie, konkret mit PARP-Inhibitoren. Der BRCA-Status ist bereits relevant für den Einsatz von PARP-Inhibitoren beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom. Sie verhindern, dass durch Zytostatika induzierte DNS-Schäden durch Poly(ADP-ribose) Polymerasen (PARP) repariert werden.

Aktuelle Daten aus klinischen Studien zur systemischen Therapie bei Patienten mit BRCA-mutiertem Mammakarzinom sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

Tabelle 2: Systemische Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem, BRCA mutiertem Mammakarzinom

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)
Tutt, 2018 [8]	Triple negativ gBRCA mut ⁵	Docetaxel	Carboplatin	45	33 vs 68 ⁷ p = 0,01	4,4 vs 6,8 p = 0,004	n.e. vs n.e. ⁹ 0,97 ⁷
Robson, 2017 [9] Robson, 2019 [10]	HER2 negativ gBRCA mut	Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin	Olaparib	302	22 vs 58 p < 0,0001	4,2 vs 7,0 0,58 p = 0,0009	17,1 vs 19,3 0,90 n. s. ⁸

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – Progressionsfreies Überleben oder TTP - Zeit bis zum Progress, in Monaten; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberleben, in Monaten; ⁶ gBRCA mut – Keimbahnmutationen im BRCA1- oder BRCA2-

Gen; ⁷ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; ⁷ **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. s. - nicht signifikant; ⁹ n. e. - nicht erreicht;

Olaparib wurde im Januar 2018 von der FDA und im April 2019 von der EU für das Mammakarzinom zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Olaparib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Festlegungen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie folgen den Zulassungsbestimmungen und weitgehend den Empfehlungen der Fachgesellschaften [2-5].

Über die ZVT (Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin) hinaus werden aktuell beim BRCA-mutierten Mammakarzinom zunehmend Platinderivate eingesetzt, siehe Tabelle 2.

4. 2. Studien

Grundlagen der frühen Nutzenbewertung ist OlympiAD, eine internationale, multizentrische, offene Phase-III-Studie zum Vergleich von Olaparib gegenüber einer Chemotherapie nach Wahl des behandelnden Arztes. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten von Olaparib. Per Studienprotokoll erlaubte Zytostatika und ihre Verteilung im Kontrollarm waren

- Capecitabin 42%
- Eribulin 35%
- Vinorelbin 16%

Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [9, 10].

Datenschnitt für die Mehrzahl der Auswertungen im Dossier war der 25. September 2017.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom. Er war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudien.

In der Gesamtpopulation zeigt sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Populationen. Numerisch ist die mediane Überlebenszeit im Olaparib-Arm um 2,1 Monate länger. In der Postprogressionstherapie erhielten mehr Patienten im Kontrollarm eine systemische Folgetherapie. Insbesondere war die Anzahl von Patienten mit einem Platinderivat als Postprogressionstherapie mit **30,9 vs 20,4%** deutlich höher.

In einer Subgruppen-Analyse des pharmazeutischen Unternehmers wird die Überlebenszeit bei Patienten ohne vorherige Chemotherapie im metastasierten Stadium durch Olaparib signifikant verlängert. Allerdings besteht die Kontrollgruppe nur aus 28 Patienten.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate

Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Sie zeigt eine signifikante Verlängerung mit einem Hazard Ratio von 0,58 und einem Median von 2,8 Monaten. Auch die Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde statistisch signifikant und klinisch relevant verlängert.

Die Remissionsrate wird im Olaparib-Arm mehr als verdoppelt.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zu Krankheitssymptomatik, patientenbezogener Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wurden mittels des validierten, allgemeinen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei krankheitsbezogenen Parametern wie Schmerzen, Dyspnoe oder Fatigue. Unterschiede bei der Obstipation sind möglicherweise eher den Nebenwirkungen der Chemotherapie als dem Krankheitsverlauf zuzuschreiben.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 war im Kontrollarm mit **49,5** vs **38,0**% signifikant höher als im Olaparib-Arm. Auch die Rate der Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen war mit **7,7** vs **4,9**% deutlich höher. Häufigste Nebenwirkungen von Olaparib im CTCAE Grad 3/4 waren Anämie (16%), Neutropenie (9%), Fatigue (3%), Erhöhung der SGPT (2%), Rückenschmerzen (2%), Asthenie (1%), Cephalgie (1%), Diarrhoe (1%) und Rückenschmerzen.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG wurde ohne Fachexperten und ohne Beteiligung von Patienten erstellt. Es ist beunruhigend, dass das IQWiG in dieser wichtigen Indikation keinen Zugang mehr zu den ärztlich-wissenschaftlichen Experten und zu den gut organisierten Selbsthilfe-Organisationen hat.

Trotzdem ist die Gesamtbewertung des IQWiG insgesamt nachvollziehbar, ausgenommen die Übernahme der Subgruppenanalyse des pharmazeutischen Herstellers zur Vortherapie. In dieser Subgruppen-Analyse der Patienten ohne vorherige Chemotherapie im metastasierten Stadium umfasst der Kontrollarm nur 28 Patienten. Wir halten das für Hypothesen-generierend, aber nicht ausreichend für eine Nutzenbewertung.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Olaparib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [11, 12].

ESMO-MCBS v1.1 Olaparib Mammakarzinom 4

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Bei Patienten mit metastasiertem, BRCA-mutiertem Mammakarzinom besteht ein großer, ungedeckter Bedarf. Diese Lücke wird jetzt mit Olaparib als erstem PARP-Inhibitor in dieser Indikation etwas geschlossen. Olaparib führt zu einer sehr deutlichen Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zur Reduktion belastender Nebenwirkungen gegenüber Chemotherapie.

Was gibt es zu kritisieren?

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie enthält keine Platinderivate. Diese werden zunehmend bei Patienten mit BRCA-mutiertem Mammakarzinom eingesetzt. Allerdings handelt es sich hierbei um einen Off-Label-Use, das schränkt die Festlegung als ZVT für den G-BA ein.
- Die Überlebenszeit wurde durch Olaparib in der Gesamtgruppe nicht signifikant verlängert. Hier ist eine längere Nachbeobachtungszeit erforderlich.

Jetzt sind die PARP-Inhibitoren auch in einer molekularbiologisch gut charakterisierten Subgruppe des fortgeschrittenen/metastasierten Mammakarzinoms angekommen.

7. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011/2012, Häufigkeiten und Trends: 10. Ausgabe 2015. <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html>
2. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie, Status Februar 2015. http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/de/2014D_20_Chemotherapie_mit_oder_ohne_zielgerichtete_Substanzen_beim_metastasierten_Mammakarzinom.pdf
3. AWMF S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-045OL.html>
4. Wörmann B et al.: Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status April 2018. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau>
5. Cardoso F, Costa A, Norton L et al.: 3rd ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Breast 31:244-259, 2017. DOI: [10.1016/j.breast.2016.10.001](https://doi.org/10.1016/j.breast.2016.10.001)
6. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A et al.: Tailoring therapies - improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. Ann Oncol 26:1533-1546, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv221](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv221)
7. Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL et al.: Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 31:134-147, 2012. DOI: [10.1158/1055-9965](https://doi.org/10.1158/1055-9965)
8. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU et al.: Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. Nat Med 24:628-637, 2018. DOI: [10.1038/s41591-018-0009-7](https://doi.org/10.1038/s41591-018-0009-7)
9. Robson M, Im SA, Senkus E et al.: Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA mutation. N Engl J Med 377:523-533, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1706450](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706450)
10. Robson ME, Tung N, Conte P et al.: OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. Ann Oncol 30:558-566, 2019. DOI: [10.1093/annonc/mdz012](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz012)
11. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)

12. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann mit Prof. Dr. D. Lüftner (Charité Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin), Prof. Dr. Hans Tesch, Onkologische Gemeinschaftspraxis, Frankfurt), Dr. Anja Welt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen) und Prof. Dr. N. I. Cherny (Shaare Zedek Medical Center, Department of Medical Oncology, Jerusalem, Israel) erarbeitet.

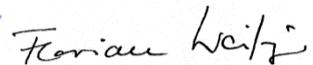
Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand