

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

22. Dezember 2022

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

**Olaparib
(Mammakarzinom, *BRCA*-mutiert, adjuvante Therapie)**

veröffentlicht am 1. Dezember 2022

Vorgangsnummer 2022-09-01-D-857

IQWiG Bericht Nr. 1466

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. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Olaparib (Lynparza®) ist das erste Verfahren zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit BRCA-Keimbahnmutationen. Olaparib ist indiziert als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie bei Pat. mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko haben und zuvor mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden. Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutisches Unternehmen und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Olaparib

Subgruppen	ZVT	pU		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	beobachten-des Abwarten	beträchtlich	Hinweis	gering	Hinweis

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Die festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem Standard bei Pat. nach neoadjuvanter bzw. adjuvanter Chemotherapie. Die Fortsetzung der endokrinen Therapie bei der kleinen Gruppe von HR+ Pat. ist sinnvoll.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie OlympiA zum Vergleich von Olaparib vs Placebo.
- Olaparib führte zu einer signifikanten Steigerung der krankheitsfreien und der Gesamtüberlebensrate. Der Median der Überlebenszeit war in beiden Studienarmen noch nicht erreicht.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse lag unter Olaparib viel höher als im Placebo-Arm. Die Mehrzahl der Nebenwirkungen ist hämatologisch und beschränkt sich auf Laborveränderungen. Die Lebensqualität wurde durch die Nebenwirkungen nicht beeinträchtigt.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Olaparib den Grad A (Skala A (hoch) – C (niedrig)).

Die ergänzende adjuvante Therapie mit Olaparib über ein Jahr ist der neue Standard bei Pat. mit frühem, *gBRCAmut* Mammakarzinom und erhöhtem Rezidivrisiko, definiert durch eine fehlende pathohistologische Komplettremission nach neoadjuvanter Therapie oder durch etablierte Risikofaktoren nach der TNM-Klassifikation.

2. Einleitung

Brustkrebs ist der mit Abstand häufigste maligne Tumor bei Frauen. In Deutschland wurde die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2022 auf 67.700 geschätzt [1]. Das Mammakarzinom macht 30% 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 früheren Empfehlungen der Fachgesellschaften zur Therapie von Pat. des frühen Mammakarzinoms beruhen weitgehend auf einer histopathologischen Klassifikation von Subtypen, basierend auf der Expression von Hormonrezeptoren sowie HER2 und auf der Wachstumskinetik, bei HR+ Pat. ergänzt durch Genexpressionsanalysen.

Inzwischen wurde deutlich, dass das Mammakarzinom bei BRCA-Keimbahnmutationsträgern eine biologisch distinkte Entität ist. Histologisch werden über 80% der Mammakarzinome bei diesen Pat. als invasiv duktal klassifiziert, mit einem relativ höheren Anteil von G2- und G3 Tumoren [6]. 75-80% der Karzinome bei BRCA-1- und 25-30% der Karzinome bei BRCA-2-Mutationsträgerinnen sind triple -negativ (HR negativ und HER2 negativ). HER-2-Überexpression wird nur bei etwa 10% der invasiven Karzinome diagnostiziert. Damit ergibt sich bei den BRCA-1-Mutationsträgern eine Rate von etwa 70% triple negativer Karzinome, bei BRCA-2-Mutationsträgerinnen von 15-20%. Entsprechend ist auch bei HR+ Pat. die BRCA-Testung indiziert. Aus der unterschiedlichen Biologie der BRCA-mutierten Mammakarzinom resultiert eine unterschiedliche Sensitivität gegenüber Chemotherapie [7].

Darüber hinaus bietet die Biologie der BRCA-mutierten Tumorzelle einen Ansatz für gezielte Therapie, konkret mit PARP-Inhibitoren. Der BRCA-Status war zuerst relevant für den Einsatz von PARP-Inhibitoren beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom. Im April 2019 wurde Olaparib von der EMA für die Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms bei Pat. mit HER2 negativem, BRCA mutiertem Mammakarzinom nach Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin und einem Taxan zugelassen [8, 9].

Aktuelle Daten aus der randomisierten kontrollierten Studie zum Einsatz in der adjuvanten Therapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Olaparib in der adjuvanten Therapie bei gBRCA+ Pat. mit frühem Mammakarzinom und hohem Rezidivrisiko

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	iKFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLR ⁵ (HR ³)
Tutt, 2021 [10], Geyer, 2022 [11], Dossier	gBRCAmut, nach (neo)adjuvanter Therapie	Placebo	Olaparib	1836	75,4 vs 82,7 0,63 ⁷ p < 0,0001	86,4 vs 89,8 ⁸ 0,69 p = 0,009

¹ N - Anzahl Pat.; ² RR – Remissionsrate; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ iKFÜ – krankheitsfreie Überlebensrate in Bezug auf invasive Erkrankung, in %; ⁵ ÜLR - Gesamtüberlebensrate, in %; ⁶ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; ⁷ **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ Überlebensrate nach 4 Jahren, in %;

In dieser Indikation wurde Olaparib im März 2022 von der FDA und im August 2022 für die EU zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Olaparib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt den Empfehlungen der Fachgesellschaften.

4. 2. Studien

Grundlagen der frühen Nutzenbewertung ist OlympiA, eine internationale, randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich versus Placebo. Eingeschlossen wurden Pat. mit Nachweis einer pathogenetisch relevanten gBRCA1/2-Mutation, Z. n. neo- oder adjuvanter Chemotherapie und erhöhtem Rezidivrisiko. Dieses war definiert durch:

- Neoadjuvante Therapie: keine komplette pathohistologische Remission
- Adjuvante Therapie: T \geq 2cm oder N+

Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Randomisierung erfolgte 1:1.

Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [10, 11].

Der Datenschnitt für das Dossier erfolgte am 12. Juli 2021. Zwischenzeitlich wurden aktualisierte Daten auch publiziert [11].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat.mit Mammakarzinom. Er war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Der Median der Gesamtüberlebenszeit war in beiden Studienarmen nicht erreicht. Die Überlebensrate nach 4 Jahren unter Olapraib bei **89,8%** vs **86,4%** im Placebo-Kontrollarm.

Im Placebo-Arm lag die Rate von Pat. mit systemischen Folgetherapien mit **17,3%** deutlich höher als im Olaparib-Arm mit **10,9%**. Dadurch wird der Einfluss von Olaparib auf die Gesamtüberlebensrate möglicherweise unterschätzt.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Krankheitsfreies Überleben

Primärer Endpunkt von OlympiA war IDFS, das invasive krankheitsfreie Überleben. Dieser Endpunkt ist beim Mammakarzinom sinnvoll, weil er das Neuauftreten von nicht-invasiven Manifestationen wie dem DCIS (duktales Carcinoma in situ) nicht berücksichtigt. Auch hier fand sich in OlympiA ein signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib mit einer Überlebensrate nach 4 Jahren von **82,7%** vs **75,4%** im Placebo-Kontrollarm.

Der Unterschied beim DDFS, dem „Distant Disease Free Survival“, war mit **86,5%** vs **79,1%** ebenfalls statistisch hoch signifikant.

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

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde mittels des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30. Hier zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Auch bei Abfrage zur Fatigue mittels FACIT-Fragebogen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad \geq 3/4 lag mit 24,5% im Olaparib-Arm signifikant höher als Placebo-Arm mit 11,3%. Schwere Nebenwirkungen, die unter Olaparib häufiger und bei >1% der Pat. auftraten, waren Anämie (8,7%), Neutropenie (4,9%) und Fatigue (1,8%). Übelkeit und Erbrechen traten bei 57,1% der Pat. auf, aber nur bei 0,8% im Grad \geq 3.

Die Rate von dauerhaften Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen lag mit 10,8% im Olaparib-Arm höher als unter Placebo mit 4,6%. Dosisreduktionen von Olaparib wurden bei 25% der Pat. durchgeführt.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Es wird dort wieder eine Aufrechnung des Nutzens in der Gesamtüberlebenszeit und beim krankheitsfreien Überleben gegenüber den Nebenwirkungen durchgeführt. Hierfür gibt es keine geeignete Methodik. Die oben aufgeführten Anpassungen mit Dosisreduktion bzw. ggf. Therapieabbruch gehen nicht zu Lasten des Überlebensvorteils.

Die Bewertung der unerwünschten Ereignisse wird in der Versorgung vor allem durch die betroffenen Pat. durchgeführt. Der IQWiG-Bericht wurde wiederum ohne Beteiligung von Pat. erstellt.

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 kurative Therapie eine Einteilung von A (hoch) bis C (niedrig) vor [12].

ESMO-MCBS v1.1 Olaparib A

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Das triple negative Mammakarzinom (TNBC) war in den letzten Jahren das Sorgenkind in dieser großen Tumorentität. Fortschritte wie beim HR- und beim HER2-positiven Mammakarzinom fehlten. Zwischenzeitlich wurde deutlich, dass auch das TNBC biologisch heterogen ist. Bei einer zahlenmäßig relevanten Subgruppe entsteht das Mammakarzinom auf der hereditären Prädisposition von Keimbahnmutationen in den BRCA1/2-Genen. Hier sind PARP-Inhibitoren wirksam, Olaparib wurde zuerst in der metastasierten Krankheitssituation zugelassen.

Jetzt wurde die zusätzliche Gabe von Olaparib bei Pat. mit frühem gBRCA1/2mut Mammakarzinom und hohem Rezidivrisiko in Ergänzung zur (neo)adjuvanten Chemotherapie getestet. Olaparib führte zur Verbesserung der krankheitsfreien und der Gesamtüberlebensrate. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind zu diskutieren:

Rezidivrisiko

Die Faktoren für ein hohes Rezidivrisiko wurden für die neoadjuvante und die adjuvante Therapiegruppe unterschiedlich definiert. Das ist sinnvoll. Insbesondere der Parameter der kompletten pathohistologischen Remission nach neoadjuvanter Therapie ist prädiktiv für das krankheitsfreie Überleben.

Dennoch erleidet (erfreulicherweise) auch die Mehrheit der Pat. im Placebo-Arm nach 4 Jahren kein Rezidiv. Das deutet auf das Risiko einer relevanten Übertherapie hin. Hier sind weitere Analysen erforderlich, um das prädiktive Risikoprofil noch besser zu definieren. Eine solche Analyse kann darin resultieren, bei Pat. mit niedrigerem Rezidivrisiko auf die adjuvante Therapie mit Olaparib zu verzichten, dagegen bei Pat. mit höherem Rezidivrisiko eine verlängerte Olaparib-Therapie zu empfehlen.

Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsspektrum von Olaparib entspricht dem bekannten Muster aus der metastasierten Situation. Betroffen sind vor allem hämatologische Parameter, hier vor allem im Laborbereich. Die Lebensqualität der Pat. wird durch die Anämie und die Neutropenie nicht signifikant verschlechtert.

Bei der Abbruchrate zeigt sich auch hier das Phänomen, dass sie im adjuvanten Setting der kurativen Therapie mit 10,8% höher als in der palliativen Situation mit 7,7% lag. Dosisreduktionen waren häufiger und hatten keinen negativen Einfluss auf das positive Gesamtergebnis von OlympiA.

Folgetherapien

Das Spektrum von Therapieformen, die im Rezidiv eingesetzt wurden, ist ausgesprochen breit. Das reflektiert die Heterogenität des Patientenkollektivs und der verfügbaren Optionen – auch das Fehlen dominierend wirksamer Arzneimittel. Der erhöhte Einsatz systemisch wirksamer Therapie im Placebo-Arm kann zu einer Unterschätzung des Einflusses von Olaparib auf die Gesamtüberlebenszeit führen.

Die ergänzende adjuvante Therapie mit Olaparib über ein Jahr ist der neue Standard bei Pat. mit frühem, *gBRCAmut* Mammakarzinom und erhöhtem Rezidivrisiko, definiert durch eine fehlende pathohistologische Komplettremission nach neoadjuvanter Therapie oder durch etablierte Risikofaktoren nach der TNM-Klassifikation.

7. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2017/2018, Häufigkeiten und Trends, 2021. <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html>
2. S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge, Status Juni 2021. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-045OL.html>
3. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Endokrine und zielgerichtete Therapie metastasiertes Mammakarzinom. Status März 2022. https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2022/Einzeldateien/AGO_2022D_26_Therapiealgorithmen.pdf
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, Senkus E, Costa A al.: 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Ann Oncol 29:1634-1657, 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdy192](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy192)
6. 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)
7. 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)
8. 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)
9. 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)

10. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al.: Adjuvant olaparib for patients with *BRCA1*- or *BRCA2*-mutated breast cancer. *N Engl J Med* 384:2394-2405, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2105215](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105215)
11. Geyer Jr CE, Garber JE, Gelber RD et al.: Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in *BRCA1/2* and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol* 33:1250-1268, 2022. DOI: [10.1016/j.annonc.2022.09.159](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.09.159)
12. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-331-1>

Stellungnehmer

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann mit Dr. Jan-Piet Habbel (Praxis am Volkspark, Berlin), Prof. Dr. Diana Lüftner (Immanuel Klinik Märkische Schweiz, Buckow), Prof. Dr. Hans Tesch (Onkologische Gemeinschaftspraxis, Frankfurt) und PD Dr. Anja Welt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen) erarbeitet.