



IQWiG-Berichte – Nr. 1466

**Olaparib
(Mammakarzinom, adjuvant) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A22-89
Version: 1.0
Stand: 28.11.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Olaparib (Mammakarzinom, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

25.08.2022

Interne Auftragsnummer

A22-89

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

Medizinisch-fachliche Beratung

- Volker Heilmann

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Alina Reese
- Moritz Felsch
- Katharina Frangen
- Tatjana Hermanns
- Philip Kranz
- Prateek Mishra
- Volker Vervölgyi
- Pamela Wronski

Schlagwörter

Olaparib, Mammatumoren – Mensch, Nutzenbewertung, NCT02032823

Keywords

Olaparib, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT02032823

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Hintergrund.....	1
1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2 Verlauf des Projekts.....	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	3
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Olaparib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Olaparib wird angewendet als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten 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.

1.2 Verlauf des Projekts

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.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild/ Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte

sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA¹). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

¹ Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Heilmann, Volker	ja	ja	ja	nein	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	I 0Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis.....	I.4
I Abkürzungsverzeichnis	I.5
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.7
I 2 Fragestellung	I.14
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.15
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.15
I 3.2 Studiencharakteristika	I.15
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.30
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.30
I 4.2 Verzerrungspotenzial.....	I.33
I 4.3 Ergebnisse	I.34
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	I.41
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.42
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.42
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.46
I 6 Literatur	I.49
I Anhang A Suchstrategien	I.52
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven	I.53
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.54
I Anhang D Kriterien für adäquate Brust- + Axillaoperation in der Studie OlympiA	I.61
I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.62

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Olaparib	I.7
Tabelle 3: Olaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.13
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Olaparib	I.14
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten ..	I.15
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo	I.16
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo.....	I.17
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo.....	I.21
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo	I.23
Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo.....	I.26
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo	I.27
Tabelle 12: endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo	I.29
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo	I.31
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo	I.34
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo	I.35
Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo	I.37
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten.....	I.43
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.....	I.47
Tabelle 19: Olaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.48
Tabelle 20: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo.....	I.54
Tabelle 21: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo	I.58
Tabelle 22: Häufige schwere UEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo.....	I.58
Tabelle 23: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo	I.59

I **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben (Studie OlympiA).....	I.53
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum krankheitsfreien Überleben (Studie OlympiA)	I.53

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AML	akute myeloische Leukämie
BICR	Blinded independent central Review (verblindete unabhängige zentrale Überprüfung)
BRCA	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen
CDK	Cyclin-abhängige Kinase
CPS & EG	Clinical Stage and Pathologic Stage & Estrogen receptor Status and tumor Grade)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
eCRF	Electronic Case Report Form (elektronischer Prüfbogen)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HER2	humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2
HR	Hazard Ratio
iDFS	invasiv-krankheitsfreies Überleben
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MDS	myelodysplastisches Syndrom
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MEK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MMRM	gemischtes Modell mit Messwiederholungen
PARP	Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase
pN	pathologischer Lymphknotenstatus
pT	pathologische Tumorkategorie
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch

Abkürzung	Bedeutung
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQ	Standardised MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNBC	Triple-negative Breast Cancer (triple-negatives Mammakarzinom)
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen
UE	unerwünschtes Ereignis
UESI	unerwünschtes Ereignis von speziellen Interesse
VEGFR	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor

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 ^a
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
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 Prüfarztes. 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 ≥ 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 ^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
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.

I 2 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Olaparib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
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
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.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Olaparib (Stand zum 01.06.2022)
- bibliografische Recherche zu Olaparib (letzte Suche am 01.06.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Olaparib (letzte Suche am 02.06.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Olaparib (letzte Suche am 03.06.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Olaparib (letzte Suche am 07.09.2022), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
Studie D081CC00006, NSABP B-55, BIG 6-13 (OlympiA ^c)	ja	ja	nein	ja [1-3]	ja [4-7]	ja [8]
a. Studie, für die der pU Sponsor war. b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse. c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Für die Nutzenbewertung wird die Studie OlympiA herangezogen. In der Studie wurde Placebo als Vergleichstherapie eingesetzt. Die Studie war nicht auf einen Vergleich mit beobachtendem Abwarten ausgelegt, dennoch ist die Studie für einen solchen Vergleich geeignet (siehe Abschnitt I 3.2). Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
OlympiA	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko <ul style="list-style-type: none"> ▪ dokumentierte BRCA1- und / oder 2-Mutation in der Keimbahn ▪ HER2-negativ ▪ abgeschlossene Brust- und Axillachirurgie ▪ abgeschlossene neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie ▪ ECOG-PS von 0 oder 1 	Olaparib (N = 921) ^b Placebo (N = 915) ^b	Screening: 28 Tage Behandlung: 1 Jahr oder bis zum Nachweis eines Rezidivs oder Auftreten einer inakzeptablen Toxizität, je nachdem was früher eintrat Beobachtung ^c : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie	554 ^d Zentren in Argentinien, Australien, Belgien, China, Deutschland, Frankreich, Island, Israel, Italien, Japan, Kanada, Korea, Nordirland, Niederlande, Österreich, Polen, Portugal, Schweden, Schweiz, Spanien, Taiwan, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 04/2014–laufend 1. DS: 27.03.2020: Interimsanalyse ^e 2. DS: 12.07.2021: finale iDFS-Analyse ^f	primär: iDFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. 10 vs. 11 Patientinnen und Patienten (Olaparib-Arm vs. Placeboarm) erhielten keine Behandlung</p> <p>c. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>d. Die Studie wurde in 554 Studienzentren durchgeführt, eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten in 546 Zentren.</p> <p>e. Interimsanalyse, die nach dem Auftreten von ca. 165 iDFS-Ereignissen bei den ersten 900 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten geplant war</p> <p>f. finale iDFS-Analyse, die nach dem Auftreten von ca. 330 iDFS-Ereignissen geplant war</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; DS: Datenschnitt; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; iDFS: Invasives krankheitsfreies Überleben; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo

Studie	Intervention	Vergleich
OlympiA	Olaparib 600 mg/Tag (2-mal täglich 2 Filmtabletten à 150 mg) oral, zur gleichen Tageszeit, mit 12 Stunden Abstand	Placebo (2-mal täglich 2 Filmtabletten), oral, zur gleichen Tageszeit, mit 12 Stunden Abstand
<p>Dosisanpassungen Therapieunterbrechungen^a und Dosisreduktion^b möglich</p>		
<p>Erforderliche Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ abgeschlossene Brustoperation und Axillachirurgie ▪ mindestens 6 Zyklen einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie mit Anthrazyklinen, Taxanen oder eine Kombination aus beidem^c (Abschluss \geq 3 Wochen vor Randomisierung) ▪ adjuvante Strahlentherapie^d \geq 2 Wochen vor Randomisierung <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ größere chirurgische Eingriffe < 2 Wochen vor Randomisierung ▪ PARP-Inhibitoren (einschließlich Olaparib) ▪ allogene Knochenmarktransplantation ▪ Bluttransfusionen (Erythrozytenkonzentrat und / oder Thrombozytentransfusionen) < 28 Tage vor Randomisierung ▪ Prüfpräparate < 30 Tage oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, was länger war) vor Randomisierung <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ adjuvante endokrine Therapie gemäß lokalen Richtlinien und / oder internationalen Leitlinien ▪ Bisphosphonate oder Denosumab <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ weitere Krebstherapien oder Prüfpräparate ▪ starke oder moderate CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren^e, sensitive CYP3A-Substrate ▪ Antikoagulantien^f 		
<p>a. Therapieunterbrechungen für maximal 4 Wochen b. Aufgrund von Toxizität konnte die Dosis auf 2-mal 250 mg/Tag oder 2-mal 200 mg/Tag reduziert werden. Eine spätere Eskalation war nicht erlaubt. Bei einer temporären zeitgleichen Einnahme eines starken oder moderaten CYP3A-Inhibitors konnte die Dosis auf 2-mal 100 mg/Tag bzw. 2-mal 150 mg/Tag angepasst werden. c. Eine zusätzliche Behandlung mit einer Platinsubstanz im Rahmen der neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie war erlaubt d. Patientinnen und Patienten mit brusterhaltenden Maßnahmen mussten im Anschluss eine adjuvante Strahlentherapie erhalten. Nach einer Mastektomie war eine adjuvante Strahlentherapie gemäß den lokalen Richtlinien und / oder internationalen Leitlinien erlaubt. e. Die gleichzeitige Anwendung von starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren und -Induktoren war als Ausschlusskriterium definiert. Während der Studie konnten Patientinnen und Patienten in bestimmten Situationen starke oder moderate CYP3A-Inhibitoren und -Induktoren erhalten. f. Warfarin sowie subkutanen und niedermolekulares Heparin waren erlaubt CYP3A: Cytochrom P450 3A4; PARP: Polyadenosine 5'-diphosphoribose [poly (ADP ribose)] polymerase; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Die Studie OlympiA ist eine noch laufende, doppelblinde RCT zum Vergleich von Olaparib mit Placebo. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit Keimbahn-BRCA1- oder -BRCA2-mutiertem, HER2-negativem Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko. 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 (zu den Kriterien siehe I Anhang D). 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 (siehe dazu weiter unten). Der BRCA-Mutationsstatus wurde vor Randomisierung mittels lokaler Testung und / oder zentral unter Verwendung des Myriad BRCA Analysis-Test bestimmt. Basierte der Einschluss auf einem lokal ermittelten Mutationsstatus, sollte ein zentraler Test auf BRCA-Mutationen nachträglich durchgeführt werden. 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. Patientinnen und Patienten mit TNBC, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatten, mussten eine invasive Resterkrankung in der Brust und / oder den resezierten Lymphknoten aufweisen. Im Falle einer adjuvanten Chemotherapie mussten beim TNBC entsprechend pathologischer Tumor-Lymphknoten-Metastasen(TNM)-Klassifikation entweder positive axilläre Lymphknoten (\geq pN1, jegliche Tumorgröße) oder negative axilläre Lymphknoten mit einem invasiven Primärtumor > 2 cm (\geq pT2) vorliegen. Patientinnen und Patienten mit einem positiven Hormonrezeptorstatus und neoadjuvanter Chemotherapie mussten eine invasive Resterkrankung in der Brust und / oder dem resezierten Lymphknoten und zusätzlich einen Wert ≥ 3 im Pretreatment Clinical Stage and Posttreatment Pathologic Stage & Estrogen Receptor Status and Tumor Grade (CPS & EG) Score aufweisen. War die Chemotherapie adjuvant erfolgt, mussten mindestens 4 pathologisch gesicherte positive Lymphknoten vorliegen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet existieren keine einheitlichen Kriterien zur Definition eines hohen Rezidivrisikos. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass bei Patientinnen und Patienten, die die beschriebenen Einschlusskriterien 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 Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Hormonrezeptorstatus (ER- und / oder PgR-positiv und HER2-negativ vs. TNBC), nach Zeitpunkt der vorherigen Chemotherapie (adjuvant vs. neoadjuvant) und nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie (ja vs. nein). Die Randomisierung sollte idealerweise innerhalb von 8 Wochen, aber nicht später als 12 Wochen nach Beendigung der letzten Behandlungsmodalität (Operation, Chemotherapie oder Bestrahlung) erfolgen.

Die Behandlung mit Olaparib im Interventionsarm erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation für maximal 12 Monate [9]. 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), welches die Ereignisse ipsilaterales invasives Rezidiv, lokoregionäres Rezidiv, kontralaterales invasives Rezidiv, Fernrezidiv, sekundärer Primärtumor (kein Mammakarzinom) und Tod jeglicher Ursache umfasst. 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 insgesamt 26,4 % (23,7 % TNBC + 2,8 % hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom) der Patientinnen und Patienten durchgeführt (siehe auch Tabelle 9). Bei der Mehrheit der Patientinnen und Patienten (18,4 %) wurden die Platinsubstanzen neoadjuvant eingesetzt, 8,1 % der Patientinnen und Patienten erhielten diese adjuvant. Platinsubstanzen sind für die (neo)adjuvante Therapie des Mammakarzinoms nicht zugelassen. Der pU argumentiert mit Verweis auf die deutschen Leitlinien und Empfehlungen der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), dass die neoadjuvante Behandlung mit einem platinhaltigem Chemotherapieschema bei TNBC zum Therapiestandard zähle und somit der Großteil der Patientinnen und Patienten leitlinienkonform behandelt wurde. Leitlinienübergreifend gibt es jedoch keinen Konsens zu Platinsubstanzen in der (neo)adjuvanten Therapie des TNBC [10-13]. Insgesamt besteht eine Diskrepanz zwischen Zulassung und einzelnen Leitlinienempfehlungen. Da die Behandlung mit Platinsubstanzen vor der Randomisierung stattfand, durch die Stratifizierung nach diesem Kriterium eine ausgewogene Verteilung zwischen den Behandlungsarmen besteht und die Therapie mit Platinsubstanzen zum Teil in den Leitlinien empfohlen wird, 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

Darüber hinaus ist eine Interimsanalyse zum fernmetastasenfreien Überleben sowie Gesamtüberleben nach ca. 10 Jahren sowie eine finale Analyse zum Gesamtüberleben nach ca. 15 Jahren nach Randomisierung der 1. Patientin bzw. des 1. Patienten geplant. Für die Nutzenbewertung werden analog zum Vorgehen des pU die Auswertungen zum 2. Datenschnitt (12.07.2021) herangezogen.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten festgelegt. In der Studie OlympiA wurde Placebo als Vergleichstherapie eingesetzt. Die Studie war nicht auf einen Vergleich mit beobachtendem Abwarten ausgelegt, dennoch ist die Studie für einen solchen Vergleich geeignet. Dies wird im Folgenden erläutert.

In der Studie OlympiA wurden bei allen Patientinnen und Patienten im Rahmen von Nachbeobachtungsvisiten gezielte körperliche Untersuchungen durchgeführt sowie klinische Zeichen und Symptome erfasst. Diese Visiten sollten in 3-Monats-Intervallen in den ersten 2 Jahren nach der Randomisierung der Patientin bzw. des Patienten erfolgen, alle 6 Monate in den Jahren 3 bis 5 nach Randomisierung und danach jährlich bis zum Ende des 10. Jahres. Darüber hinaus ist einmal jährlich eine radiologische Untersuchung der ipsilateralen und / oder kontralateralen Brust vorgeschrieben. Sofern noch intaktes Brustgewebe vorliegt, soll entweder eine Mammografie und / oder eine Magnetresonanztomografie (bevorzugt bei einem Alter < 50 Jahre) durchgeführt werden. Nicht verpflichtend ist eine radiologische Untersuchung für Patientinnen, die sich einer bilateralen Mastektomie unterzogen hatten und über kein intaktes Brustgewebe mehr verfügen. Für diese Patientengruppe sowie die männlichen Studienteilnehmer konnte die körperliche Untersuchung im Ermessen der Prüferin / des Prüfers um eine Ultraschalluntersuchung ergänzt werden. Während der Behandlungsphase mit Olaparib und Placebo in den ersten 12 Monaten wurden zudem regelmäßig die Vitalparameter überprüft und Laboruntersuchungen (Hämatologie und klinische Chemie) durchgeführt.

Gemäß S3-Leitlinie dient die Nachsorge u. a. der Früherkennung von kurativ behandelbaren Rezidiven, kontralateralen Rezidiven oder Fernrezidiven sowie der Begleitung bei Langzeittherapien. Die Nachsorge soll in den ersten 3 Jahren nach Primärtherapie vierteljährlich, im 4. und 5. Jahr halbjährlich und ab dem 6. Jahr bis mindestens 10. Jahr jährlich erfolgen. Patientinnen und Patienten sollen in diesen Zeitabständen körperlich untersucht und (mindestens) 1-mal jährlich eine Mammografie, sowie eine ergänzende Ultraschalluntersuchung der betroffenen und ggf. der kontralateralen Brust erhalten. Weitere Untersuchungen sollen nur bei klinischem Verdacht auf Rezidiv und / oder Metastasen durchgeführt werden [12].

Die in der Studie OlympiA durchgeführten Untersuchungen bilden die Leitlinienempfehlungen 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 Ultraschalluntersuchung der Brust nicht vorgeschrieben. Der pU macht keine Angaben, welche Untersuchungsmethoden in der Studie OlympiA bei den Patientinnen und Patienten

angewendet wurden. Die Nachsorgeintervalle in der Studie entsprechen größtenteils den Leitlinienempfehlungen, lediglich im 3. Jahr nach Randomisierung wurden die Patientinnen und Patienten abweichend von der S3-Leitlinie halbjährlich statt vierteljährlich kontrolliert.

Trotz der beschriebenen Abweichungen von den Leitlinienempfehlungen werden 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.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
OlympiA	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod oder Studienende ^a
Morbidität	
Rezidive ^b / krankheitsfreies Überleben	bis zum Auftreten eines Fernrezidivs des Mammakarzinoms, Tod oder Studienende ^a
Symptomatik (EORTC QLQ-C30; FACIT-Fatigue)	bis 24 Monate nach Randomisierung
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	bis 24 Monate nach Randomisierung
Nebenwirkungen	
UEs / SUEs / schwere UEs ^c	bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
UESI ^d	bis zum Tod oder Studienende ^{a,c}
a. 10 Jahre nach der Randomisierung der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten. b. dargestellt über das krankheitsfreie Überleben, umfasst die Ereignisse: ipsilaterales invasives Rezidiv, regionales invasives Rezidiv, Fernrezidiv, kontralaterales invasives Mammakarzinom, sekundäres Primärkarzinom (kein Mammakarzinom), duktales Karzinom in situ und Tod jeglicher Ursache c. schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 . d. MDS und AML, neue primäre Malignität (ausgenommen MDS und AML) und Pneumonitis e. Die vom pU vorgelegten Auswertungen decken jedoch nur die Behandlungsdauer + 30 Tage ab (analog zu UEs, SUEs und schweren UEs). AML: akute myeloische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DFS: krankheitsfreies Überleben; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; k. A.: keine Angabe; MDS: myelodysplastisches Syndrom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zu unerwünschten Ereignissen (UEs), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) und schweren UEs sind systematisch verkürzt. Für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte die Nachbeobachtung für 24 Monate, die Nebenwirkungen wurden lediglich für den Zeitraum der Behandlung zuzüglich 30 Tage erfasst. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden. Gemäß Studienprotokoll sollten unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) bis zum Tod oder Studienende beobachtet werden, der pU legt im Dossier jedoch nur Auswertungen über die Behandlungsdauer zuzüglich 30 Tage vor (siehe dazu auch Abschnitt I 4.1).

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Olaparib N ^a = 921	Placebo N ^a = 915
OlympiA		
Alter [Jahre], MW (SD)	43 (10)	44 (10)
Geschlecht [w / m], %	> 99 / < 1	> 99 / < 1
ECOG-PS, n (%)		
0	824 (89)	804 (88)
1	97 (11)	111 (12)
Region, n (%)		
Nordamerika	122 (13)	132 (14)
Südamerika	16 (2)	12 (1)
Europa	481 (52)	452 (49)
Asien-Pazifik und Südafrika	302 (33)	319 (35)
Menopausenstatus ^b , n (%)		
prämenopausal	572 (62)	553 (60)
postmenopausal	347 (38)	358 (39)
männlich	2 (< 1)	4 (< 1)
Hormonrezeptorstatus ^c , n (%)		
TNBC	753 (82)	758 (83)
ER- und / oder PgR-positiv, HER2-negativ	168 (18)	157 (17)
Mutationsstatus nach Myriad BRCA-Analysis-Test, n (%)		
BRCA1	579 (63)	588 (64)
BRCA2	235 (26)	216 (24)
BRCA1 und BRCA2	2 (< 1)	3 (< 1)
klinisches Tumorstadium (AJCC) ^d		
IA	103 (11)	85 (9)
IB	0 (0)	0 (0)
IIA	329 (36)	333 (36)
IIB	190 (21)	195 (21)
IIIA	128 (14)	111 (12)
IIIB	28 (3)	30 (3)
IIIC	42 (5)	56 (6)
IV	0 (0)	0 (0)
fehlend	101 (11)	104 (11)
pathologisches Tumorstadium (AJCC)		
0	3 (< 1)	6 (< 1)
IA	196 (21)	192 (21)
IB	28 (3)	21 (2)
IIA	400 (43)	398 (43)
IIB	109 (12)	116 (13)
IIIA	127 (14)	114 (12)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Olaparib N ^a = 921	Placebo N ^a = 915
IIIB	4 (< 1)	6 (< 1)
IIIC	46 (5)	56 (6)
IV	0 (0)	0 (0)
fehlend	8 (< 1)	6 (< 1)
vorherige Chemotherapie ^c , n (%)		
adjuvant	461 (50)	455 (50)
neoadjuvant	460 (50)	460 (50)
vorherige neoadjuvante/adjuvante Chemotherapie des Mammakarzinoms, n (%)		
Anthrazyklin- und Taxan-Regime	871 (95)	849 (93)
Anthrazyklin-Regime (ohne Taxan)	7 (< 1)	13 (1)
Taxan-Regime (ohne Anthrazyklin)	43 (5)	52 (6)
fehlend	0 (0)	1 (< 1)
Platin Vorbehandlung ^e , n (%)	247 (27)	238 (26)
Brustoperation vor der Randomisierung, n (%)		
brusterhaltend	223 (24)	240 (26)
einseitige Mastektomie	366 (40)	356 (39)
beidseitige Mastektomie	332 (36)	317 (35)
fehlend	0 (0)	2 (< 1)
Bilaterale Oophorektomie (oder Salpingo-Oophorektomie), n (%)	184 (20)	164 (18)
Therapieabbruch, n (%) ^c	237 (26 ^f)	189 (21 ^f)
Studienabbruch, n (%) ^g	166 (18 ^f)	184 (20 ^f)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. Menopausenstatus wurde beim Screening erhoben. Postmenopausal wurde definiert als: Alter ≥ 60 Jahre; Alter < 60 Jahre und Amenorrhoe seit einem Jahr oder länger ohne Chemotherapie und / oder hormoneller Behandlung; Follikelstimulierendes Hormon und Östradiol-Plasmaspiegel im postmenopausalen Bereich bei Frauen unter 60 Jahren; Strahleninduzierte Oophorektomie mit letzter Menstruation vor mehr als einem Jahr; beidseitige Oophorektomie</p> <p>c. gemäß Angabe im eCRF</p> <p>d. gemäß Angaben im eCRF wurde das klinische Stadium bei Patientinnen und Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie vor Beginn der Chemotherapie und bei Patientinnen und Patienten mit adjuvanter Chemotherapie vor der Operation erhoben</p> <p>e. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Olaparib-Arm vs. Placeboarm waren: UEs (11 % vs. 5 %), Wiederauftreten der Erkrankung (4 % vs. 9 %), Entscheidung der Patientin bzw. des Patienten (6 % vs. 3 %)</p> <p>f. eigene Berechnung</p> <p>g. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Olaparib-Arm vs. Placeboarm waren: Tod (8 % vs. 12 %), Entscheidung der Patientin bzw. des Patienten (8 % vs. 6 %), Lost to follow-up (2 % vs. 2 %)</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; BRCA: Keimbahn-Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronischer Prüfbogen; ER: Östrogenrezeptor; HER2: humaner epidemaler Wachstumsfaktor 2; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PgR: Progesteronrezeptor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TNBC: Triple-negativer Brustkrebs; w: weiblich</p>		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den beiden Studienarmen ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Interventionsarm im Mittel zwischen 43 und 44 Jahre alt. Die Studienpopulation umfasste fast ausschließlich Frauen (Männer < 1 %), und mehr als 80 % der Patientinnen und Patienten hatte ein TNBC. Ein zentraler Myriad BRCA-Analysis-Test liegt für rund 90 % der Patientinnen und Patienten vor. Die Hälfte der Patientinnen und Patienten hatte vor Randomisierung eine neoadjuvante, die andere Hälfte eine adjuvante Chemotherapie erhalten. Die meisten Patientinnen und Patienten (> 90 %) wurden leitlinienkonform mit einem kombinierten Anthrazyklin- und Taxan-Regime behandelt, 26,4 % der Patientinnen erhielten zusätzlich eine Behandlung mit einer Platinsubstanz.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere / mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo

Studie	Olaparib	Placebo
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
OlympiA		
Behandlungsdauer [Monate] ^a	N = 911	N = 904
Median [Min; Max]	12,0 [0,0; 16,2] ^b	12,0 [0,1; 13,6] ^b
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]	N = 921	N = 915
Gesamtüberleben ^c		
Median [Min; Max]	41,4 [0,1; 81,4]	40,3 [0,0; 80,1]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität		
Rezidive / krankheitsfreies Überleben		
Median [Min; Max]	39,2 [0,1; 80,4]	37,5 [0,0; 79,4]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Symptomatik (EORTC QLQ-C30; FACIT-Fatigue)		
Median [Min; Max]	23,7 [0,0; 25,3]	23,5 [0,0; 25,3]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		
Median [Min; Max]	23,7 [0,0; 25,3]	23,5 [0,0; 25,3]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen		
UEs, SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)		
Median [Min; Max]	13,0 [1,0; 17,1]	13,0 [1,1; 14,6]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
UESI ^d		k. A. ^e
<p>a. Für die Behandlungsdauer werden nur die Patientinnen und Patienten ausgewertet, die eine Behandlung erhalten haben.</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie (z. B. mittels der inversen Kaplan-Meier-Methode) die Beobachtungsdauer berechnet wurde.</p> <p>d. MDS und AML, neue primäre Malignität (ausgenommen MDS und AML) und Pneumonitis</p> <p>e. UESI sollten bis zum Tod oder Studienende beobachtet werden (siehe Tabelle 8). Die vom pU vorgelegten Auswertungen decken jedoch nur die Behandlungsdauer + 30 Tage ab (analog zu UEs, SUEs und schweren UEs).</p> <p>AML: akute myeloische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DFS: krankheitsfreies Überleben; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; MDS: myelodysplastisches Syndrom; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</p>		

In der vom pU vorgelegten Auswertung der Studie OlympiA war die mediane Behandlungsdauer in beiden Behandlungsarmen etwa gleich lang. Auch die medianen Beobachtungsdauern

für die Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen waren in beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

Während die Endpunkte Gesamtüberleben und Rezidive bis zum Tod oder Studienende beobachtet werden sollten, war die Beobachtungsdauer für die Endpunkte zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf maximal 24 Monate begrenzt und die der Kategorie Nebenwirkungen an das Behandlungsende gekoppelt (siehe Tabelle 8). Für die Endpunkte Symptomatik und Lebensqualität ergibt sich eine mediane Beobachtungsdauer von ca. 24 Monaten (ca. 60 % der Beobachtungsdauer im Vergleich zum Gesamtüberleben) und für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen von 13 Monaten (ca. 30 % der Beobachtungsdauer im Vergleich zum Gesamtüberleben). Somit sind die Beobachtungszeiten für diese Endpunkte im Vergleich zum medianen Gesamtüberleben verkürzt. Daten für den gesamten Beobachtungszeitraum fehlen für diese Endpunkte.

Angaben zu Folgetherapien

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%) ^a	
	Olaparib N =921	Placebo N =915
OlympiA		
Patientinnen und Patienten mit Ereignis ^b	143 (15,5)	218 (23,8)
Strahlentherapie	39 (4,2)	70 (7,7)
chirurgische Eingriffe	53 (5,8)	79 (8,6)
systemische Therapie	100 (10,9)	158 (17,3)
Entgiftungsmittel für die Behandlung mit Zytostatika	0 (0)	1 (0,1)
Alkylsulfonate	0 (0)	1 (0,1)
Anthrazykline und verwandte Substanzen	7 (0,8)	13 (1,4)
CDK-Inhibitoren	6 (0,7)	12 (1,3)
Folsäure-Analoga	2 (0,2)	6 (0,7)
MEK-Inhibitoren	2 (0,2)	0 (0)

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%) ^a	
	Olaparib N =921	Placebo N =915
monoklonale Antikörper	25 (2,7)	29 (3,2)
Atezolizumab	9 (1,0)	6 (0,7)
Avelumab	0 (0)	1 (0,1)
Bevacizumab	13 (1,4)	10 (1,1)
Durvalumab	0 (0)	4 (0,4)
Lag 525	1 (0,1)	0 (0)
Nivolumab	1 (0,1)	1 (0,1)
Pembrolizumab	1 (0,1)	5 (0,5)
Sacituzumab Govitecan	1 (0,1)	0 (0)
Trastuzumab	0 (0)	1 (0,1)
alkylierende Substanzen	6 (0,7)	14 (1,5)
andere alkylierende Mittel	1 (0,1)	0 (0)
andere antineoplastische Mittel	8 (0,9)	14 (1,5)
andere zytotoxische Antibiotika	0 (0)	2 (0,2)
andere Proteinkinase-Inhibitoren	1 (0,1)	0 (0)
Platinhaltige Verbindungen	43 (4,7)	77 (8,4)
Podophyllotoxin-Derivate	0 (0)	2 (0,2)
PARP-Inhibitoren	17 (1,8)	49 (5,4)
Purinanaloga	0 (0)	1 (0,1)
Pyrimidinanaloga	38 (4,1)	60 (6,6)
Taxane	42 (4,6)	44 (4,8)
VEGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren	1 (0,1)	0 (0)
Vinka-Alkaloide und -Analoga	9 (1,0)	7 (0,8)
Glucocorticoide	1 (0,1)	0 (0)
endokrine Therapie	13 (1,4)	19 (2,1)
Antiestrogene	5 (0,5)	13 (1,4)
Aromatasehemmer	8 (0,9)	9 (1,0)
Gonadotropin-Releasing-Hormonantagonisten	1 (0,1)	2 (0,2)
Immunostimulanzien	0 (0)	1 (0,1)
Immunsuppressiva	2 (0,2)	1 (0,1)

a. Jede Therapie wird maximal 1-mal pro Patienten gezählt.
 b. umfasst die Ereignisse des primären Endpunkts iDFS sowie weitere Malignitäten, die nicht in den primären Endpunkt der Studie eingehen

CDK: Cyclin-abhängige Kinase; iDFS: invasiv-krankheitsfreies Überleben; MEK: Mitogen-aktivierte Proteinkinase; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PARP: Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VEGFR: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor

Hinsichtlich der Folgetherapien lagen im Studienprotokoll keine Einschränkungen vor. Die Angaben zu den Folgetherapien sind ausschließlich im Studienbericht zu finden (keine Angaben in Modul 4 A), wobei deren Aufbereitung nicht vollständig informativ ist. Anhand der Auswertungen im Studienbericht ist nicht erkennbar, welcher Therapielinie eine Behandlung zuzuordnen ist. Die vorgelegten Auswertungen zu Folgetherapien liefern jedoch keinen Hinweis darauf, dass die Behandlung nach dem Auftreten eines Rezidivs in der Studie OlympiA deutlich von den Empfehlungen der Leitlinien abweicht [12,14-16].

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
OlympiA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

RCT: randomisierte kontrollierte Studie

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU lassen sich die Ergebnisse der Studie OlympiA auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Die Charakteristika der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wiesen laut pU hinsichtlich allgemeiner Patientencharakteristika wie Geschlecht, Alter, ethnische Zugehörigkeit sowie krankheitsspezifischer Kriterien und behandlungsbezogener Aspekte keine wesentlichen Abweichungen zu den Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom im frühen Stadium im aktuellen deutschen Versorgungskontext auf.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Rezidive
 - Symptomatik, erhoben anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) und des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-Fatigue)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben anhand des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - myelodysplastisches Syndrom (MDS) und akute myeloische Leukämie (AML) (standardisierte MedDRA-Abfrage [SMQ] + bevorzugter Begriff[PT]-Liste, UEs)
 - Pneumonitis (SMQ, UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo

Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Rezidive ^a / krankheitsfreies Überleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Symptomatik (FACIT-Fatigue)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	MDS und AML (SMQ + PT-Liste, UEs) ^c	Pneumonitis (SMQ, UEs) ^c	Weitere spezifische UEs ^d
OlympiA	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^e	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a. dargestellt über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben, umfasst die Ereignisse ipsilaterales invasives Rezidiv, regionales invasives Rezidiv, Fernrezidiv, kontralaterales invasives Mammakarzinom, sekundäres Primärkarzinom (kein Mammakarzinom), duktales Karzinom in situ und Tod jeglicher Ursache</p> <p>b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>c. in der Studie als UESIs vorab festgelegt</p> <p>d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Ermüdung (PT, UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Dysgeusie (PT, UEs), Appetit vermindert (PT, UEs), Anämie (PT, SUE) und Untersuchungen (SOC, schwere UEs).</p> <p>e. Keine geeigneten Daten; zur Begründung siehe nachfolgenden Fließtext.</p> <p>AML: akute myeloische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; MDS: myelodysplastisches Syndrom; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: nein; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</p>											

Auswertungen zum Endpunkt Rezidive

Für den Endpunkt Rezidive wird die vom pU vorgelegte Auswertung des kombinierten Endpunkts mit den Komponenten ipsilaterales invasives Rezidiv, lokoregionäres invasives Rezidiv, Fernrezidiv, kontralaterales invasives Mammakarzinom, sekundärer Primärtumor (kein Mammakarzinom), duktales Karzinom in situ und Tod jeglicher Ursache herangezogen. Es werden die Ergebnisse der Operationalisierungen als Anteil der Patientinnen mit Rezidiv (Rezidivrate) und als krankheitsfreie Überleben (Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der oben genannten Ereignisse) dargestellt.

Gemäß Studienprotokoll benötigt ein Rezidiv oder ein 2. primärer Tumor eine histologische und / oder radiologische Bestätigung. Die Diagnose eines Rezidivs oder 2. primären Tumors beruhte dabei auf der Einschätzung der Prüferin bzw. des Prüfers – eine verblindete, unabhängige zentrale Überprüfung (BICR, Blinded independent central Review) war nicht vorgesehen. Eine Beurteilung mittels BICR wird von der Europäischen Arzneimittel-Agentur

(EMA) insbesondere für onkologische Studien, deren Behandlungsarme unterschiedliche Toxizitätsprofile aufweisen, explizit empfohlen [17]. Die fehlende Auswertung mittels BICR bleibt für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch ohne Konsequenz.

Es ist zudem darauf hinzuweisen, dass die mediane Beobachtungsdauer von 39 Monaten im Olaparib-Arm bzw. 38 Monate im Placeboarm nicht ausreicht, um die Nachhaltigkeit des Effekts von Olaparib auf den Endpunkt Rezidive abschließend zu beurteilen.

Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der pU legt für die Endpunkte zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30; FACIT-Fatigue), und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) ausschließlich die präspezifizierten Analysen mittels gemischtem Modell mit Messwiederholungen (MMRM) vor. Diese werden zur Nutzenbewertung herangezogen. Die vorgelegten MMRM-Analysen basieren auf allen Patientinnen und Patienten, für die eine Messung zu Studienbeginn und mindestens eine weitere Messung zu einem späteren Zeitpunkt vorliegt. Für einen relevanten Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (> 10 %) ist dieses Kriterium jedoch nicht erfüllt. Diese Patientinnen und Patienten gehen daher nicht in die Auswertungen ein. Die daraus resultierende Unsicherheit wird bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).

Auswertungen zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen

Auswertungen zu SUEs nicht zur Nutzenbewertung geeignet

In die vom pU vorgelegte Auswertung zu SUEs gehen zu einem relevanten Anteil Progressionsereignisse aus der Systemorganklasse (SOC) Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) ein (siehe Tabelle 21). Diese Ereignisse werden in der Nutzenbewertung bereits über den Endpunkt Rezidive abgebildet, in dem sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Olaparib gegenüber Placebo zeigt. Durch die zusätzliche Berücksichtigung der Progressionsereignisse im Endpunkt SUEs werden die Ergebnisse maßgeblich zugunsten von Olaparib verzerrt (etwaige Nachteile von Olaparib werden durch das vermehrte Auftreten von Progressionsereignissen im Placeboarm überdeckt). Auswertungen ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen stellt der pU im Dossier nicht dar. Für den Endpunkt SUEs liegen somit keine geeigneten Daten vor.

Auswertungen zu schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs

Analog zu den Auswertungen zu SUEs gehen in die Auswertungen zu schweren UEs und Abbruch wegen UEs ebenfalls Progressionsereignisse aus der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) ein. In den Auswertungen zu schweren UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich für diese Endpunkte jedoch bereits ein so deutlicher Nachteil von Olaparib gegenüber Placebo, dass durch die Nichtberücksichtigung der Progressionsereignisse in den Auswertungen keine relevanten Änderungen der Ergebnisse zu

erwarten sind. Die Endpunkte schwere UEs und Abbruch wegen UEs werden daher für die Nutzenbewertung herangezogen.

Auswertungen zu UEs von speziellem Interesse (UESI)

Der pU definiert im Studienprotokoll UESIs (MDS und AML, neue primäre Malignität [ausgenommen MDS und AML] und Pneumonitis). Von diesen wird der kombinierte Endpunkt MDS und AML sowie der Endpunkt Pneumonitis (SMQ) in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Der kombinierte Endpunkt MDS und AML ist operationalisiert als MDS (SMQ) plus AML (Zusammenstellung von MedDRA PTs, die typischerweise einer AML zuzuordnen sind; PT-Liste). Diese Operationalisierung wird als hinreichende Annäherung zur Abbildung der Ereignisse MDS und AML angesehen.

Gemäß Studienprotokoll sollten UESIs bis zum Studienende oder Tod beobachtet werden. Der pU legt im Dossier jedoch für diese Endpunkte analog zu den weiteren Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen nur eine Auswertung für die Behandlungsdauer zuzüglich 30 Tage vor. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Prinzipiell sind für die Nutzenbewertung Auswertungen über den gesamten Beobachtungszeitraum notwendig. In der vorliegenden Datensituation werden die vorgelegten Auswertungen dennoch für die Nutzenbewertung herangezogen, da aus dem Studienbericht hervorgeht, dass in der Zeit nach Behandlungsende keine Ereignisse in relevantem Ausmaß auftraten.

Zusätzlich berichtet der pU in Modul 4A Ergebnisse zu weiteren UESIs (PT-Listen zu Übelkeit, Erbrechen, Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie und Fatigue & Asthenie), die im Studienprotokoll als unerwünschte Ereignisse zur Zusammenfassung der Langzeitverträglichkeit bezeichnet werden. Aus den Studienunterlagen geht nicht eindeutig hervor, ob diese Endpunkte ebenfalls länger als 30 Tage nach Behandlungsende beobachtet werden sollten. Modul 4A sowie die Studienunterlagen enthalten nur Auswertungen bis 30 Tage nach Ende der Behandlung.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Rezidive ^a / krankheitsfreies Überleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Symptomatik (FACIT-Fatigue)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	MDS und AML (SMQ+ PT-Liste, UEs) ^c	Pneumonitis (SMQ, UEs)	Weitere spezifische UEs ^d
OlympiA	N	N	N	H ^e	H ^e	H ^e	- ^f	N	N	N	N	N
<p>a. dargestellt über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben, umfasst die Ereignisse ipsilaterales invasives Rezidiv, regionales invasives Rezidiv, Fernrezidiv, kontralaterales invasives Mammakarzinom, sekundäres Primärkarzinom (kein Mammakarzinom), duktales Karzinom in situ und Tod jeglicher Ursache</p> <p>b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>c. in der Studie als UESI vorab festgelegt</p> <p>d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Ermüdung (PT, UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Dysgeusie (PT, UEs), Appetit vermindert (PT, UEs), Anämie (PT, SUE) und Untersuchungen (SOC, schwere UEs).</p> <p>e. hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden</p> <p>f. Keine geeigneten Daten; zur Begründung siehe I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung.</p> <p>AML: akute myeloische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; H: hoch; MDS: myelodysplastisches Syndrom; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</p>												

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben und Rezidive wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Für die Endpunkte Symptomatik (EORTC QLQ-C30), 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 eingeht (siehe Abschnitt I 4.1).

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu allen Endpunkten in der Kategorie Nebenwirkungen wird als niedrig eingeschätzt.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 und Tabelle 16 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Olaparib mit Placebo bei 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 zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in I Anhang B und die Tabellen zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs sind in I Anhang C dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

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					
Mortalität					
Gesamtüberleben	921	75 (8,1) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e. [n. b.]	915	109 (11,9) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e. [n. b.]	HR ^b : 0,68 [0,50; 0,91]; 0,009
Morbidität					
Rezidive					
Rezidivrate ^c	921	138 (15,0)	915	210 (23,0)	0,65 [0,54; 0,79]; < 0,001
ipsilaterales invasives Rezidiv	921	9 (1,0)	915	12 (1,3)	–
lokoregionäres invasives Rezidiv	921	9 (1,0)	915	18 (2,0)	–
Fernrezidiv	921	88 (9,6)	915	135 (14,8)	–
kontralaterales invasives Rezidiv	921	15 (1,6)	915	18 (2,0)	–
sekundärer Primärtumor (kein Mammakarzinom)	921	11 (1,2)	915	23 (2,5)	–
duktales Karzinom in situ	921	4 (0,4)	915	4 (0,4)	–
Tod jeglicher Ursache	921	2 (0,2)	915	0 (0)	–
krankheitsfreies Überleben	921	138 (15,0) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e. [n. b.]	915	210 (23,0) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e. [n. b.]	HR ^b : 0,64 [0,51; 0,79]; < 0,001

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

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 (%)	
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	911	836 (91,8)	904	758 (83,8)	–
SUEs			keine geeigneten Daten ^d		
schwere UEs ^e	911	170 (18,7)	904	82 (9,1)	2,06 [1,61; 2,63]; < 0,001
Abbruch wegen UEs	911	98 (10,8)	904	42 (4,6)	2,32 [1,63; 3,28]; < 0,001
MDS und AML (SMQ + PT-Liste, UEs) ^f	911	1 (0,1)	904	1 (0,1)	0,99 [0,06; 15,84]; > 0,999
Pneumonitis (SMQ, UEs) ^f	911	9 (1,0)	904	11 (1,2)	0,81 [0,34; 1,95]; 0,683
Ermüdung (PT, UEs)	911	366 (40,2)	904	246 (27,2)	1,48 [1,29; 1,69]; < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	911	654 (71,8)	904	430 (47,6)	1,51 [1,39; 1,63]; < 0,001
Dysgeusie (PT, UEs)	911	107 (11,7)	904	38 (4,2)	2,79 [1,95; 4,00]; < 0,001
Appetit vermindert (PT, UEs)	911	119 (13,1)	904	53 (5,9)	2,23 [1,63; 3,04]; < 0,001
Anämie (PT, SUEs)	911	15 (1,6)	904	1 (0,1)	14,88 [1,97; 112,45]; < 0,001
Untersuchungen (SOC, schwere UEs ^{e, g})	911	50 (5,5)	904	10 (1,1)	4,96 [2,53; 9,72]; < 0,001
a. eigene Berechnung von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [18]) b. Cox-Proportional-Hazards-Modell (HR, 95 %-KI) und Log-Rank-Test (p-Wert) stratifiziert nach Hormonrezeptorstatus, Art der vorherigen Chemotherapie und vorherige Platin-basierte Chemotherapie beim Mammakarzinom c. Die Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts sind in den darunterliegenden Zeilen dargestellt. d. Zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung. e. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 f. in der Studie als UESI vorab festgelegt g. In der SOC Untersuchung sind die folgenden PTs mit statistisch signifikantem Effekt enthalten: Leukozytenzahl erniedrigt, Neutrophilenzahl erniedrigt und Lymphozytenzahl erniedrigt. AML: akute myeloische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; MDS: myelodysplastisches Syndrom; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SMQ: Standard-MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse					

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Olaparib			Placebo			Olaparib vs. Placebo MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	Endpunktkategorie	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	
OlympiA							
Morbidity							
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^c							
Fatigue	772	29,30 (22,63)	0,10 (0,57)	774	29,10 (21,35)	-1,88 (0,57)	1,98 [0,41; 3,55]; 0,014 SMD [95 %-KI]: 0,13 [0,03; 0,23]
Übelkeit und Erbrechen	772	2,94 (8,49)	3,76 (0,30)	774	3,36 (10,08)	0,86 (0,30)	2,90 [2,07; 3,74]; < 0,001 SMD [95 %-KI]: 0,35 [0,25; 0,45]
Schmerzen	772	20,60 (23,94)	-1,76 (0,58)	775	20,75 (23,51)	-2,01 (0,58)	0,26 [-1,34; 1,86]; 0,752
Dyspnoe	769	13,48 (21,56)	0,66 (0,52)	770	12,25 (20,29)	-0,74 (0,52)	1,41 [-0,03; 2,84]; 0,055
Schlaflosigkeit	771	27,15 (28,18)	0,03 (0,74)	773	28,76 (29,62)	-0,40 (0,74)	0,44 [-1,61; 2,48]; 0,677
Appetitverlust	771	8,21 (18,03)	1,96 (0,46)	772	8,03 (17,93)	-0,63 (0,46)	2,60 [1,33; 3,86]; < 0,001 SMD [95 %-KI]: 0,20 [0,11; 0,31]
Obstipation	769	9,67 (19,48)	2,52 (0,53)	772	9,67 (19,91)	0,39 (0,52)	2,13 [0,67; 3,59]; 0,004 SMD [95 %-KI]: 0,15 [0,05; 0,25]
Diarrhö	769	5,77 (15,02)	0,88 (0,42)	772	6,00 (15,18)	0,74 (0,41)	0,14 [-1,01; 1,30]; 0,806
FACIT-Fatigue ^d							
Fatigue-Skala	766	40,27 (9,67)	-0,02 (0,23)	773	40,43 (8,88)	0,79 (0,23)	-0,80 [-1,45; -0,16]; 0,015 SMD [95 %-KI]: -0,12 [-0,23; -0,03]

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Olaparib			Placebo			Olaparib vs. Placebo MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW (SE)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EORTC QLQ-C30 ^c							
globaler Gesundheitsstatus	768	70,64 (19,31)	1,62 (0,51)	773	70,20 (19,07)	3,45 (0,50)	-1,83 [-3,23; -0,43]; 0,011 SMD [95 %-KI]: -0,13 [-0,23; -0,03]
physische Funktion	772	86,32 (14,55)	0,82 (0,35)	774	86,40 (14,43)	1,68 (0,35)	-0,86 [-1,83; 0,11]; 0,084
Rollenfunktion	772	80,12 (24,22)	2,45 (0,58)	774	81,31 (23,89)	3,21 (0,58)	-0,76 [-2,38; 0,85]; 0,355
kognitive Funktion	769	81,64 (20,99)	-1,82 (0,54)	772	82,82 (20,22)	-1,73 (0,54)	-0,09 [-1,60; 1,42]; 0,908
emotionale Funktion	769	76,99 (22,33)	-0,05 (0,54)	771	77,77 (20,80)	-0,04 (0,54)	-0,02 [-1,51; 1,48]; 0,984
soziale Funktion	769	78,63 (25,07)	5,34 (0,57)	773	79,28 (24,03)	5,94 (0,57)	-0,60 [-2,19; 0,99]; 0,457
a. Anzahl an Patientinnen und Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Wert zu einer späteren Visite. b. MMRM der Änderung zu Studienbeginn mit Behandlung, Visite, Interaktion aus Behandlung und Visite, Wert zu Studienbeginn und Interaktion aus Wert zu Studienbeginn und Visite als Kovariaten. c. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100). d. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 52). e. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100). EORTC: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; QLQ-C30: Quality of life Questionnaire – Core 30 RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz							

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für die Endpunkte Gesamtüberleben, Rezidive und für alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen maximal Hinweise auf und für die Endpunkte Symptomatik sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials, maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

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 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

SUEs

Für den Endpunkt SUEs liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). 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 (CTCAE-Grad ≥ 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

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.

Ermüdung (PT, UE), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (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.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird das folgende Subgruppenmerkmal betrachtet:

- Alter (< 50 Jahre vs. 50 bis 64 Jahre vs. \geq 65 Jahre)

Das Merkmal Geschlecht wird nicht betrachtet, da in die Studie OlympiA nur 6 Männer eingeschlossen wurden. Ein geeignetes Merkmal für die Krankheitsschwere liegt nicht vor.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenanalysen ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine relevanten Effektmodifikationen.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [19].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Morbidität und den Nebenwirkungen

Für die nachfolgenden Endpunkte zur Morbidität und zu Nebenwirkungen geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Rezidive

Der Endpunkt Rezidive wird als schwerwiegend / schwer angesehen. Zum einen kann ein Wiederauftreten der Krebserkrankung lebensbedrohend sein, bzw. zeigt ein Rezidiv, dass der Versuch der Heilung einer potenziell lebensbedrohenden Erkrankung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Zum anderen geht das Ereignis Tod jeglicher Ursache als Komponente in den Endpunkt Rezidive ein.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30): Übelkeit und Erbrechen

Die Skala des EORTC QLQ-C30 kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen, wobei höhere Werte stärker ausgeprägte Symptome bedeuten. In der Studie OlympiA befinden sich Patientinnen und Patienten während des gesamten Erhebungszeitraums im Mittel im unteren Bereich der Skala (< 50 Punkte). Daher wird dieser Endpunkt der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen keine Angaben zum Schweregrad der UEs gemäß CTCAE vor, aufgrund derer ein Therapieabbruch erfolgte. Da somit keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vorliegen, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlaubt, wird dieser Endpunkt der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Olaparib vs. Placebo Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesamte Beobachtungsdauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	n. e. vs. n. e. HR: 0,68 [0,50; 0,91] p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Gesamtmortalität $0,85 \leq KI_o < 0,95$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Morbidität		
Rezidive ^c Rezidivrate	15,0 % vs. 23,0 % RR: 0,65 [0,54; 0,79] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
krankheitsfreies Überleben	n. e. vs. n. e. HR: 0,64 [0,51; 0,79] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
Verkürzte Beobachtungsdauer		
Symptomatik		
EORTC QLQ-C30 Fatigue	0,10 vs. -1,88 MD: 1,98 [0,41; 3,55] p = 0,014 SMD: 0,13 [0,03; 0,23] ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	3,76 vs. 0,86 MD: 2,90 [2,07; 3,74] p < 0,001 SMD: 0,35 [0,25; 0,45] ^d Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,2 \leq KI_u < 0,4$ geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
Schmerzen	-1,76 vs. -2,01 MD: 0,26 [-1,34; 1,86] p = 0,752	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	0,66 vs. -0,74 MD: 1,41 [-0,03; 2,84] p = 0,055	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	0,03 vs. -0,40 MD: 0,44 [-1,61; 2,48] p = 0,677	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Olaparib vs. Placebo Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Appetitverlust	1,96 vs. -0,63 MD: 2,60 [1,33; 3,86] p < 0,001 SMD: 0,20 [0,11; 0,31] ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Obstipation	2,52 vs. 0,39 MD: 2,13 [0,67; 3,59] p = 0,004 SMD: 0,15 [0,05; 0,25] ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	0,88 vs. 0,74 MD: 0,14 [-1,01; 1,30] p = 0,806	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
FACIT-Fatigue Fatigue-Skala	-0,02 vs. 0,79 MD: -0,80 [-1,45; -0,16] p = 0,015 SMD: -0,12 [-0,23; -0,03] SMD: 0,12 [0,03; 0,23] ^{d, e}	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus	1,62 vs. 3,45 MD: -1,83 [-3,23; -0,43] p = 0,011 SMD: -0,13 [-0,23; -0,03] SMD: 0,13 [0,03; 0,23] ^{d, e}	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
physische Funktion	0,82 vs. 1,68 MD: -0,86 [-1,83; 0,11] p = 0,084	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	2,45 vs. 3,21 MD: -0,76 [-2,38; 0,85] p = 0,355	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	-1,82 vs. -1,73 MD: -0,09 [-1,60; 1,42] p = 0,908	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	-0,05 vs. -0,04 MD: -0,02 [-1,51; 1,48] p = 0,984	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	5,34 vs. 5,94 MD: -0,60 [-2,19; 0,99] p = 0,457	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Olaparib vs. Placebo Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Nebenwirkungen		
SUEs	keine verwertbaren Daten ^f	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	18,7 % vs. 9,1 % RR: 2,06 [1,61; 2,63] RR: 0,49 [0,38; 0,62] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden: Ausmaß erheblich
Abbruch wegen UEs	10,8 % vs. 4,6 % RR: 2,32 [1,63; 3,28] RR: 0,43 [0,30; 0,61] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden: Ausmaß beträchtlich
MDS/AML (UE)	0,1 % vs. 0,1 % RR: 0,99 [0,06; 15,84] p > 0,999	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Pneumonitis (UE)	1,0 % vs. 1,2 % RR: 0,81 [0,34; 1,95] p = 0,683	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Ermüdung (UE)	40,2 % vs. 27,2 % RR: 1,48 [1,29; 1,69] RR: 0,68 [0,59; 0,78] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden: Ausmaß beträchtlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE)	71,8 % vs. 47,6 % RR: 1,51 [1,39; 1,63] RR: 0,66 [0,61; 0,72] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden: Ausmaß beträchtlich
Dysgeusie (UE)	11,7 % vs. 4,2 % RR: 2,79 [1,95; 4,00] RR: 0,36 [0,25; 0,51] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden: Ausmaß beträchtlich

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Olaparib vs. Placebo Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Appetit vermindert (UE)	13,1 % vs. 5,9 % RR: 2,23 [1,63; 3,04] RR: 0,45 [0,33; 0,61] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden: Ausmaß beträchtlich
Anämie (SUE)	1,6 % vs. 0,1 % RR: 14,88 [1,97; 112,45]; RR: 0,07 [0,01; 0,51] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko < 5 % höherer Schaden: Ausmaß beträchtlich
Untersuchungen (schweres UE)	5,5 % vs. 1,1 % RR: 4,96 [2,53; 9,72]; RR: 0,20 [0,10; 0,40] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden: Ausmaß erheblich
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt 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) c. Dargestellt über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben; umfasst die Ereignisse: Ipsilaterales, lokoregionäres oder kontralaterales invasives Rezidiv des Mammakarzinoms, Fernrezidiv, sekundäres Primärkarzinom (kein Mammakarzinom), duktales Karzinom in situ und Tod jeglicher Ursache. d. Liegt das KI für das SMD vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt. e. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens f. Zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung.</p> <p>European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; KI_u: untere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RR: relatives Risiko; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten

Positive Effekte	Negative Effekte
Gesamte Beobachtungsdauer	
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	–
Morbidität schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rezidive: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß beträchtlich 	–
Verkürzte Beobachtungsdauer	
–	Morbidität nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Übelkeit und Erbrechen (Symptomatik, EORTC QLQ-C30): Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß gering
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere UEs: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß erheblich <ul style="list-style-type: none"> ▫ Untersuchungen (schwere UEs): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß erheblich ▪ Anämie (SUEs): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß beträchtlich
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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
Für den Endpunkt SUEs liegen keine geeigneten Daten vor.	
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

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 Zusatznutzen.

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 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: 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
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		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

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

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. AstraZeneca. A Randomised, Double-Blind, Parallel Group, Placebo-Controlled Multi-Centre Phase III Study to Assess the Efficacy and Safety of Olaparib Versus Placebo as Adjuvant Treatment in Patients With Germline BRCA1/2 Mutations and High Risk HER2 Negative Primary Breast Cancer Who Have Completed Definitive Local Treatment and Neoadjuvant or Adjuvant Chemotherapy; study NCT02032823T; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2021.
2. AstraZeneca. A Randomised, Double-Blind, Parallel Group, Placebo-Controlled Multi-Centre Phase III Study to Assess the Efficacy and Safety of Olaparib Versus Placebo as Adjuvant Treatment in Patients With Germline BRCA1/2 Mutations and High Risk HER2 Negative Primary Breast Cancer Who Have Completed Definitive Local Treatment and Neoadjuvant or Adjuvant Chemotherapy Analysis of Overall Survival and Safety Update; study NCT02032823; Clinical Study Report Addendum 1 [unveröffentlicht]. 2022.
3. AstraZeneca. A Randomised, Double-Blind, Parallel Group, Placebo-Controlled Multi-Centre Phase III Study to Assess the Efficacy and Safety of Olaparib Versus Placebo as Adjuvant Treatment in Patients With Germline BRCA1/2 Mutations and High Risk HER2 Negative Primary Breast Cancer Who Have Completed Definitive Local Treatment and Neoadjuvant or Adjuvant Chemotherapy Analysis of Overall Survival and Safety Update; study NCT02032823; Clinical Study Report Addendum 1; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2022.
4. AstraZeneca. Olaparib as Adjuvant Treatment in Patients With Germline BRCA Mutated High Risk HER2 Negative Primary Breast Cancer [online]. 2022 [Zugriff: 10.10.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02032823>.
5. AstraZeneca. A Randomised, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled Multi-centre Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Olaparib Versus Placebo as Adjuvant Treatment in Patients With gBRCA1/2 Mutations and High Risk HER2 Negative Primary Breast Cancer Who Have Completed Definitive Local Treatment and Neoadjuvant or Adjuvant Chemotherapy [online]. 2019 [Zugriff: 10.10.2022]. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-142604>.
6. AstraZeneca. A randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled multi-centre Phase III study to assess the efficacy and safety of olaparib versus placebo as adjuvant treatment in patients with germline BRCA1/2 mutations and high risk HER2 negative primary breast cancer who have completed definitive local treatment and neoadjuvant or adjuvant chemotherapy. [online]. 2014 [Zugriff: 10.10.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003839-30.

7. AstraZeneca. Eine randomisierte, doppel-blinde, parallel Group, Placebo-kontrollierte multizentrische Phase III Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Olaparib versus Placebo als adjuvante Behandlung in Patienten mit Keimlinien BRCA1/2 Mutationen und Hoch-Risiko HER2 negativem primären Brustkrebs, die die Behandlung abgeschlossen haben einschliesslich der neoadjuvanten und adjuvanten Chemotherapy; Olympica [online]. 2016 [Zugriff: 10.10.2022]. URL: <http://www.drks.de/DRKS00006235>.
8. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. N Engl J Med 2021; 384(25): 2394-2405. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2105215>.
9. AstraZeneca. Lynparza 100 mg Filmtabletten; Lynparza 150 mg Filmtabletten [online]. 2022 [Zugriff: 19.10.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
10. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, Kommission Mamma. Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie [online]. 2022 [Zugriff: 31.08.2022]. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2022/Einzeldateien/AGO_2022D_12_Neoadjuvante_systemische_Therapie.pdf.
11. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, Kommission Mamma. Adjuvante zytostatische und zielgerichtete Therapien [online]. 2022 [Zugriff: 31.08.2022]. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2022/Einzeldateien/AGO_2022D_11_Adjuvante_zytostatische_und_zielgerichtete_Therapien.pdf.
12. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms [online]. 2021 [Zugriff: 31.08.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf.
13. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer; NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines); Version 4.2022 [online]. 2022 [Zugriff: 14.07.2022]. URL: https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
14. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, Kommission Mamma. Lokoregionäres Rezidiv [online]. 2022 [Zugriff: 17.10.2022]. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2022/Einzeldateien/AGO_2022D_17_Lokoregionares_Rezidiv.pdf.

15. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, Kommission Mamma. Endokrin-basierte und zielgerichtete Therapie des metastasierten Mammakarzinoms [online]. 2022 [Zugriff: 17.10.2022]. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2022/Einzeldateien/AGO_2022D_18_Endokrine_und_zielger_Therapie_met._MaCa.pdf.
16. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie KM. Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen* beim metastasierten Mammakarzinom [online]. 2022 [Zugriff: 17.10.2022]. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2022/Einzeldateien/AGO_2022D_19_Chemotherapie_beim_met._MaCa.pdf.
17. European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials [online]. 2013 [Zugriff: 07.10.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf.
18. 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).
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Olaparib

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
(olaparib OR AZD-2281) AND AREA[ConditionSearch] breast

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(olaparib* OR AZD2281 OR AZD-2281 OR "AZD 2281") AND breast

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
(olaparib OR AZD2281 OR AZD-2281 OR AZD 2281) AND breast*

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

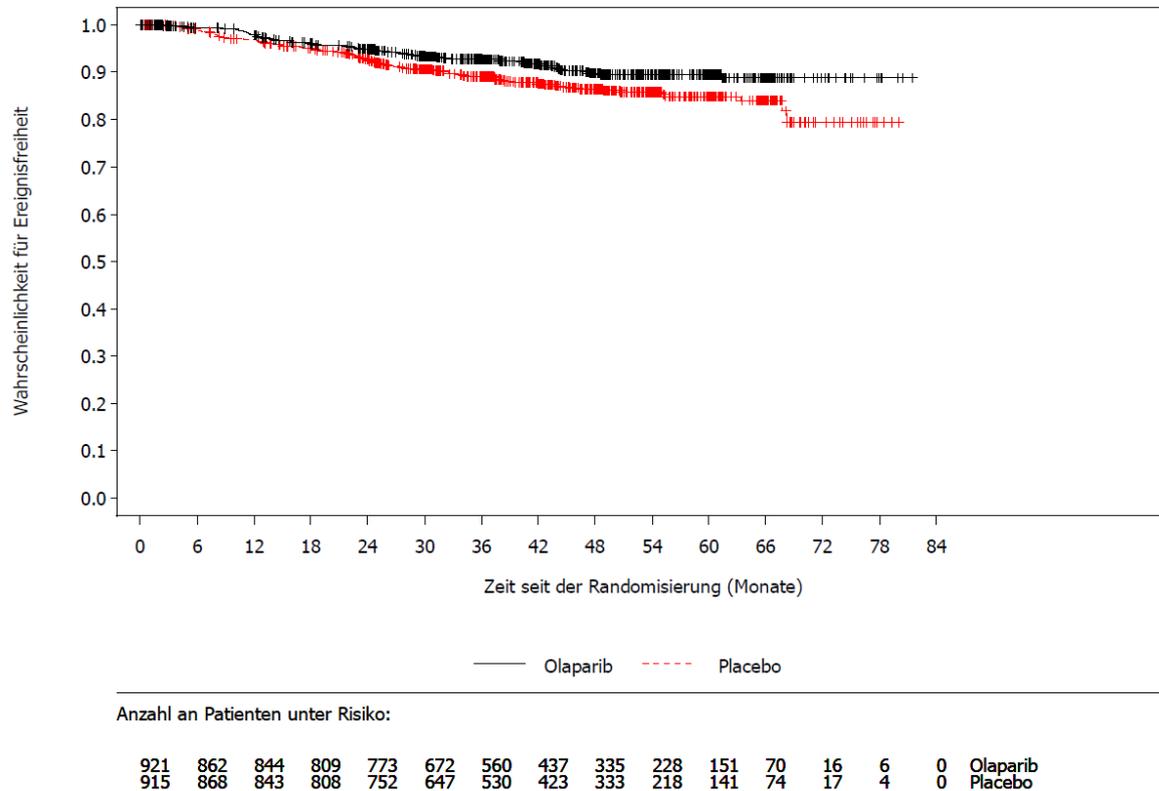


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben (Studie OlympiA)

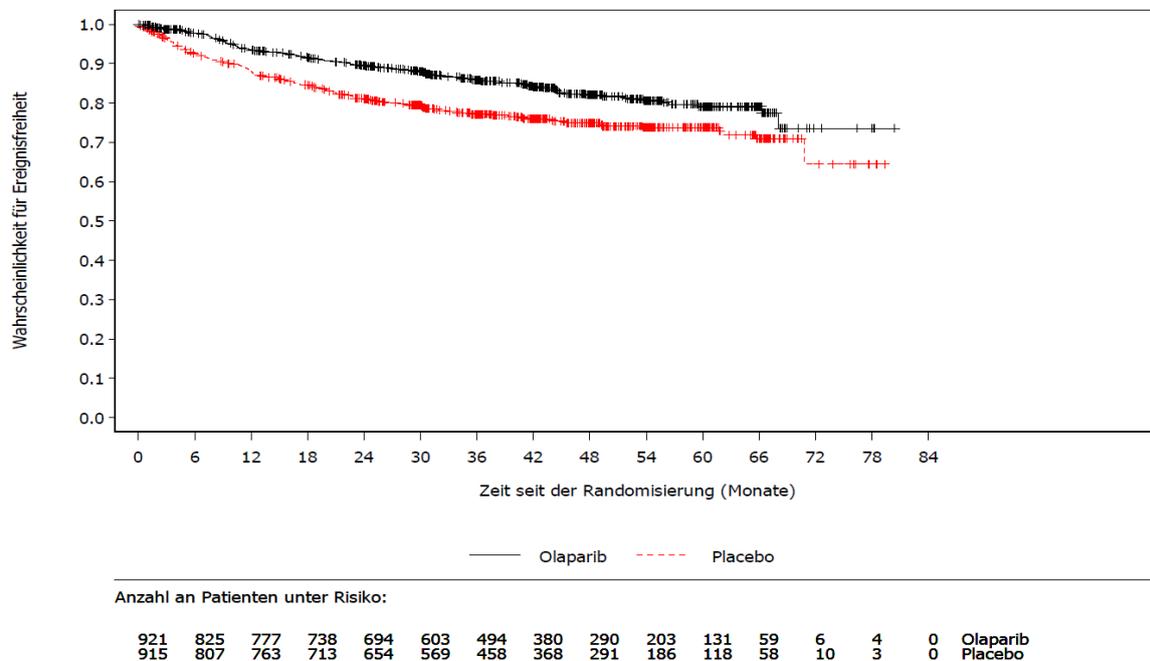


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum krankheitsfreien Überleben (Studie OlympiA)

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOC^b und PT^b gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs werden alle Ereignisse dargestellt, die bei mindestens 0,2 % der Patientinnen und Patienten auftraten.

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Olaparib N = 911	Placebo N = 904
OlympiA		
Gesamtrate UEs	836 (91,8)	758 (83,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	505 (55,4)	382 (42,3)
Asthenie	23 (2,5)	12 (1,3)
Brustkorbbeschwerden	5 (0,6)	10 (1,1)
Ermüdung	366 (40,2)	246 (27,2)
Fieber	48 (5,3)	41 (4,5)
Grippeähnliche Erkrankung	58 (6,4)	44 (4,9)
Ödem peripher	25 (2,7)	18 (2,0)
Schmerz	68 (7,5)	74 (8,2)
Schüttelfrost	15 (1,7)	10 (1,1)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	13 (1,4)	11 (1,2)
Unwohlsein	22 (2,4)	10 (1,1)
Augenerkrankungen	40 (4,4)	35 (3,9)
Sehen verschwommen	13 (1,4)	11 (1,2)
Trockenes Auge	11 (1,2)	9 (1,0)

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Olaparib N = 911	Placebo N = 904
Endokrine Erkrankungen	5 (0,6)	12 (1,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	172 (18,9)	164 (18,1)
Allergische Rhinitis	12 (1,3)	12 (1,3)
Dyspnoe	38 (4,2)	30 (3,3)
Husten	77 (8,5)	73 (8,1)
Husten mit Auswurf	10 (1,1)	4 (0,4)
Nasenverstopfung	8 (0,9)	12 (1,3)
Schmerzen im Oropharynx	30 (3,3)	30 (3,3)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	72 (7,9)	85 (9,4)
Brustschmerz	28 (3,1)	36 (4,0)
Vulvovaginale Trockenheit	12 (1,3)	12 (1,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	157 (17,2)	171 (18,9)
Alopezie	23 (2,5)	23 (2,5)
Ausschlag	13 (1,4)	16 (1,8)
Ausschlag makulo-papulös	27 (3,0)	25 (2,8)
Dermatitis akneiform	18 (2,0)	12 (1,3)
Pruritus	25 (2,7)	37 (4,1)
Trockene Haut	13 (1,4)	13 (1,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	34 (3,7)	29 (3,2)
Pollakisurie	7 (0,8)	10 (1,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	229 (25,1)	43 (4,8)
Anämie	215 (23,6)	35 (3,9)
Leukopenie	10 (1,1)	2 (0,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	654 (71,8)	430 (47,6)
Abdominale Beschwerden	14 (1,5)	5 (0,6)
Abdominalschmerz	86 (9,4)	68 (7,5)
Bauch aufgetrieben	24 (2,6)	12 (1,3)
Diarrhoe	160 (17,6)	124 (13,7)
Dyspepsie	55 (6,0)	37 (4,1)
Erbrechen	206 (22,6)	74 (8,2)
Flatulenz	10 (1,1)	7 (0,8)
Gastritis	18 (2,0)	6 (0,7)
Gastrointestinale Schmerzen	11 (1,2)	5 (0,6)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	32 (3,5)	11 (1,2)
Mundschmerzen	10 (1,1)	4 (0,4)
Mundtrockenheit	19 (2,1)	15 (1,7)
Mundulzeration	11 (1,2)	5 (0,6)

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Olaparib N = 911	Placebo N = 904
Obstipation	84 (9,2)	78 (8,6)
Schmerzen Oberbauch	45 (4,9)	35 (3,9)
Stomatitis	81 (8,9)	36 (4,0)
Übelkeit	519 (57,0)	213 (23,6)
Zahnschmerzen	9 (1,0)	12 (1,3)
Erkrankungen des Immunsystems	13 (1,4)	9 (1,0)
Erkrankungen des Nervensystems	370 (40,6)	297 (32,9)
Aufmerksamkeitsstörungen	13 (1,4)	8 (0,9)
Dysgeusie	107 (11,8)	38 (4,2)
Kopfschmerzen	180 (19,8)	152 (16,8)
Parästhesie	20 (2,2)	21 (2,3)
Periphere sensorische Neuropathie	29 (3,2)	36 (4,0)
Schwindelgefühl	104 (11,4)	66 (7,3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	43 (4,7)	47 (5,2)
Ohrschmerzen	8 (0,9)	10 (1,1)
Tinnitus	10 (1,1)	8 (0,9)
Vertigo	21 (2,3)	25 (2,8)
Gefäßerkrankungen	123 (13,5)	135 (14,9)
Hitzewallung	73 (8,0)	74 (8,2)
Hypertonie	21 (2,3)	26 (2,9)
Hypotonie	10 (1,1)	4 (0,4)
Lymphödem	19 (2,1)	30 (3,3)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	6 (0,7)	26 (2,9)
Herzerkrankungen	42 (4,6)	26 (2,9)
Palpitationen	24 (2,6)	12 (1,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	287 (31,5)	306 (33,9)
Bronchitis	15 (1,7)	16 (1,8)
Grippe	8 (0,9)	10 (1,1)
Harnwegsinfektion	39 (4,3)	43 (4,8)
Hautinfektion	12 (1,3)	11 (1,2)
Herpes zoster	8 (0,9)	14 (1,6)
Infektion der oberen Atemwege	79 (8,7)	75 (8,3)
Mastitis	7 (0,8)	14 (1,6)
Nasopharyngitis	31 (3,4)	52 (5,8)
Pharyngitis	14 (1,5)	9 (1,0)
Rhinitis	15 (1,7)	6 (0,7)
Sinusitis	20 (2,2)	14 (1,6)

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Olaparib N = 911	Placebo N = 904
Psychiatrische Erkrankungen	120 (13,2)	128 (14,2)
Angst	29 (3,2)	33 (3,7)
Depression	31 (3,4)	38 (4,2)
Schlaflosigkeit	67 (7,4)	60 (6,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	280 (30,7)	307 (34,0)
Arthralgie	89 (9,8)	114 (12,6)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	26 (2,9)	27 (3,0)
Knochenschmerzen	24 (2,6)	23 (2,5)
Muskelspasmen	15 (1,7)	10 (1,1)
Muskuläre Schwäche	7 (0,8)	10 (1,1)
Myalgie	49 (5,4)	49 (5,4)
Nackenschmerzen	15 (1,7)	13 (1,4)
Rückenschmerzen	62 (6,8)	73 (8,1)
Schmerz in einer Extremität	61 (6,7)	63 (7,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	155 (17,0)	88 (9,7)
Appetit vermindert	119 (13,1)	53 (5,9)
Untersuchungen	285 (31,3)	185 (20,5)
Alaninaminotransferase erhöht	24 (2,6)	41 (4,5)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	12 (1,3)	16 (1,8)
Aspartataminotransferase erhöht	23 (2,5)	28 (3,1)
Bilirubin im Blut erhöht	4 (0,4)	13 (1,4)
Gewicht erhöht	5 (0,6)	15 (1,7)
Gewicht erniedrigt	15 (1,7)	12 (1,3)
Kreatinin im Blut erhöht	18 (2,0)	3 (0,3)
Leukozytenzahl erniedrigt	144 (15,8)	52 (5,8)
Lymphozytenzahl erniedrigt	62 (6,8)	15 (1,7)
Neutrophilenzahl erniedrigt	147 (16,1)	59 (6,5)
Thrombozytenzahl vermindert	36 (4,0)	12 (1,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	50 (5,5)	80 (8,9)
Kontusion	4 (0,4)	12 (1,3)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
 b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;
 PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse;
 UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 21: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Olaparib N = 911	Placebo N = 904
OlympiA		
Gesamtrate SUEs	79 (8,7)	78 (8,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	18 (2,0)	1 (0,1)
Anämie	15 (1,7)	1 (0,1)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	5 (0,6)	20 (2,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	16 (1,8)	15 (1,7)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 22: Häufige schwere UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Olaparib N = 911	Placebo N = 904
OlympiA		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	170 (18,7)	82 (9,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (1,4)	6 (0,7)
Ermüdung	10 (1,1)	2 (0,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	47 (5,2)	2 (0,2)
Anämie	41 (4,5)	2 (0,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	16 (1,8)	7 (0,8)
Erkrankungen des Nervensystems	10 (1,1)	5 (0,6)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	5 (0,6)	11 (1,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	21 (2,3)	16 (1,8)
Untersuchungen	50 (5,5)	10 (1,1)
Leukozytenzahl erniedrigt	13 (1,4)	1 (0,1)
Lymphozytenzahl erniedrigt	12 (1,3)	0 (0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	30 (3,3)	3 (0,3)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 23: Abbruch wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo
 (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Olaparib N = 911	Placebo N = 904
SOC^b		
PT^b		
OlympiA		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	98 (10,8)	42 (4,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	18 (2,0)	4 (0,4)
Asthenie	2 (0,2)	0 (0)
Ermüdung	15 (1,6)	4 (0,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (0,3)	0 (0)
Dyspnoe	2 (0,2)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	4 (0,4)	0 (0)
Ausschlag makulo-papuloes	2 (0,2)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	17 (1,9)	0 (0)
Anämie	16 (1,8)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	30 (3,3)	8 (0,9)
Abdominalschmerz	2 (0,2)	0 (0)
Diarrhoe	4 (0,4)	1 (0,1)
Dyspepsie	2 (0,2)	0 (0)
Erbrechen	8 (0,9)	0 (0)
Obstipation	2 (0,2)	1 (0,1)
Schmerzen Oberbauch	1 (0,1)	1 (0,1)
Stomatitis	1 (0,1)	1 (0,1)
Übelkeit	20 (2,2)	3 (0,3)
Erkrankungen des Immunsystems	6 (0,7)	0 (0)
Arzneimittelüberempfindlichkeit	4 (0,4)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	13 (1,4)	6 (0,7)
Dysgeusie	2 (0,2)	0 (0)
Kopfschmerzen	8 (0,9)	2 (0,2)
Periphere motorische Neuropathie	2 (0,2)	0 (0)
Schwindelgefühl	2 (0,2)	3 (0,3)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (0,4)	11 (1,2)
Bösartiges Melanom	0 (0)	2 (0,2)
Mammakarzinom	1 (0,1)	2 (0,2)
Eileiterkarzinom	0 (0)	2 (0,2)
Ovarialkrebs	0 (0)	3 (0,3)
Herzerkrankungen	4 (0,4)	0 (0)
Herzinsuffizienz	2 (0,2)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (0,3)	2 (0,2)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,1)	2 (0,2)

Tabelle 23: Abbruch wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo
 (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Olaparib N = 911	Placebo N = 904
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	3 (0,3)	4 (0,4)
Arthralgie	2 (0,2)	1 (0,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörung	4 (0,4)	2 (0,2)
Appetit vermindert	4 (0,4)	2 (0,2)
Untersuchungen	12 (1,3)	4 (0,4)
Leukozytenzahl erniedrigt	7 (0,8)	1 (0,1)
Neutrophilenzahl erniedrigt	9 (1,0)	1 (0,1)
Thrombozytenzahl vermindert	2 (0,2)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (0,2)	6 (0,7)
Wundkomplikation	0 (0)	2 (0,2)

a. Ereignisse, die bei ≥ 2 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
 b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;
 PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse;
 UE: unerwünschtes Ereignis

I Anhang D Kriterien für adäquate Brust- + Axillaoperation in der Studie OlympiA

Abgeschlossene adäquate Brustoperation, definiert als:

- Die eingefärbten Ränder der brusterhaltenden Operation oder der Mastektomie müssen histologisch frei von invasivem Brustkrebs und duktalem Carcinoma in situ gewesen sein, mit Ausnahme des hinteren Rands, wenn dieser Rand die Pectoralis-Major-Faszie war, oder des vorderen Rands, wenn dieser die Dermis war. Patientinnen und Patienten mit positiven Resektionsrest bei lobulärem Karzinom in situ waren teilnahmeberechtigt.
- Patientinnen und Patienten mit brusterhaltenden Maßnahmen müssen eine adjuvante Strahlentherapie erhalten haben. Bei Patientinnen und Patienten mit Mastektomie kann eine adjuvante Strahlentherapie gemäß den lokalen Richtlinien und / oder internationalen Leitlinien durchgeführt werden.

Abgeschlossene adäquate Axillachirurgie, definiert als:

- Patientinnen und Patienten mit adjuvanter Chemotherapie:
 - Sentinel-Lymphknoten-Biopsie allein, wenn negativ oder wenn der / die Lymphknoten nur Mikrometastasen ($\leq 2,0$ mm) enthielten ODER
 - Positive Sentinel-Lymphknotenbiopsie, gefolgt von einer axillären Nodendissektion oder Strahlentherapie gemäß den lokalen Leitlinien ODER
 - Axilläre Dissektion.
- Patientinnen und Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie:
 - Sentinel-Lymphknoten-Biopsie vor neoadjuvanter Chemotherapie:
 - Bei negativem Befund oder wenn der/die Lymphknoten nur Mikrometastasen ($\leq 2,0$ mm) enthielt/enthalten, war keine zusätzliche axilläre Operation erforderlich.
 - Bei positivem Befund sollte nach Abschluss der neoadjuvanten Chemotherapie eine axilläre Lymphknotendissektion oder eine axilläre Strahlentherapie durchgeführt werden.
 - Sentinel-Lymphknoten-Biopsie nach neoadjuvanter Chemotherapie durchgeführt:
 - Bei negativem Befund war eine zusätzliche axilläre Operation nicht vorgeschrieben.
 - Bei positivem Befund (Mikrometastasen galten als positiv) war eine zusätzliche axilläre Operation erforderlich, es sei denn, die Patientin war in eine multizentrische klinische Studie der Phase III eingeschrieben, in der eine Strahlentherapie als alternative Behandlung der Axilla vorgeschlagen wurde. Die Studie muss vom OlympiA-Exekutivkomitee vorab genehmigt worden sein.
 - Axilladissektion

I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Lynparza sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der mit der Anwendung von onkologischen Arzneimitteln vertraut ist.

Bevor eine Therapie mit Lynparza zur adjuvanten Behandlung von HER2-negativem Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko begonnen wird, muss bei den Patienten eine pathogene oder vermutlich pathogene gBRCA1/2-Mutation bestätigt sein, bestimmt mittels einer validierten Testmethode (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Die empfohlene Lynparza-Dosis für die Monotherapie oder für die Kombination mit endokriner Therapie beträgt 300 mg (zwei 150-mg-Tabletten) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 600 mg. Die 100-mg-Tablette steht für Dosisreduktionen zur Verfügung.

Lynparza in Kombination mit endokriner Therapie: für die empfohlene Dosierung des/der endokrinen Kombinationspartner/s (Aromatase-Inhibitor/Antiöstrogen und/oder Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon (LHRH)) wird auf die vollständige Fachinformation des/der endokrinen Kombinationspartner/s verwiesen.

Dauer der Behandlung: es wird empfohlen, dass die Patienten bis zu einem Jahr lang behandelt werden oder bis zum Nachweis eines Rezidivs oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität, je nachdem, was zuerst eintritt.

Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen: die Therapie kann unterbrochen werden, um Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Anämie zu behandeln, und es kann eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Es wird empfohlen, die Dosis auf 250 mg (eine 150-mg-Tablette und eine 100-mg-Tablette) zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 500 mg) zu reduzieren. Wenn eine weitere Dosisreduktion erforderlich ist, wird eine Reduktion auf 200 mg (zwei 100-mg-Tabletten) zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 400 mg) empfohlen.

Gegenanzeigen

Stillen während der Behandlung und 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hämatologische Toxizität: bei Patienten, die mit Lynparza behandelt wurden, wurde über hämatologische Toxizität berichtet, darunter klinische Diagnosen und/oder Laborbefunde von im Allgemeinen leichter oder mäßiger Anämie (CTCAE-Grad 1 oder 2), Neutropenie, Thrombozytopenie und Lymphopenie. Patienten sollten die Behandlung mit Lynparza erst beginnen, wenn sie sich von der hämatologischen Toxizität aufgrund einer vorangegangenen Krebstherapie erholt haben. Eine Untersuchung des großen Blutbilds bei Behandlungsbeginn und nachfolgende monatliche Kontrollen werden für die ersten 12 Behandlungsmonate sowie danach in periodischen Abständen empfohlen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Sollte ein Patient eine schwerwiegende hämatologische Toxizität entwickeln oder eine Bluttransfusion benötigen, sollte die Behandlung mit Lynparza unterbrochen und eine entsprechende hämatologische Untersuchung veranlasst werden. Wenn die Blutparameter auch nach einer 4-wöchigen Unterbrechung der Behandlung mit Lynparza klinisch abnormal bleiben, werden eine Analyse des Knochenmarks und/oder eine zytogenetische Blutanalyse empfohlen.

Myelodysplastisches Syndrom/Akute myeloische Leukämie (MDS/AML): die Gesamtinzidenz des MDS/der AML bei Patienten, die in klinischen Studien Lynparza als Monotherapie (einschließlich Langzeitüberlebens-Follow-up) erhielten, betrug <1,5%, mit einer höheren Inzidenz bei Patientinnen mit BRCAm Platin-sensitivem rezidiviertem Ovarialkarzinom. Diese Patientinnen hatten mindestens zwei vorangegangene Linien einer Platin-haltigen Chemotherapie erhalten und wurden über 5 Jahre nachbeobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Verdacht auf MDS/AML, sollte der Patient zu weiteren Untersuchungen, einschließlich Knochenmarksanalyse und Blutentnahme für die Zytogenetik, an einen Hämatologen überwiesen werden. Wenn nach den Untersuchungen aufgrund der länger anhaltenden hämatologischen Toxizität MDS/AML bestätigt wird, sollte Lynparza abgesetzt und der Patient entsprechend behandelt werden.

Pneumonitis: Wenn Patienten neue oder sich verschlechternde Atemwegssymptome wie Dyspnoe, Husten und Fieber entwickeln oder wenn ein abnormer Befund beim Thorax-Röntgen festgestellt wird, sollte die Behandlung mit Lynparza unterbrochen und eine unverzügliche Untersuchung eingeleitet werden. Bei einer bestätigten Pneumonitis sollte Lynparza abgesetzt und der Patient entsprechend behandelt werden.

Embryo-fetale Toxizität: Aufgrund seines Wirkmechanismus kann Lynparza den Fetus schädigen, wenn es bei einer schwangeren Frau angewendet wird. Lynparza sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor Beginn der Therapie mit Lynparza, während der Therapie und noch 6 Monate nach Einnahme der letzten Dosis von Lynparza zwei zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden. Es werden zwei hocheffektive und einander ergänzende Verhütungsmethoden

empfohlen. Männliche Patienten und ihre weiblichen Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollten während der Therapie und noch 3 Monate nach der Einnahme der letzten Dosis von Lynparza ein zuverlässiges Verhütungsmittel anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Lynparza und starken oder moderaten CYP3A-Induktoren wird nicht empfohlen. Falls ein Patient, der bereits Lynparza erhält, eine Behandlung mit einem starken oder moderaten CYP3A-Induktor benötigt, sollte sich der verschreibende Arzt darüber bewusst sein, dass die Wirksamkeit von Lynparza erheblich reduziert sein kann.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ..	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	II.13
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.14
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.14
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung.....	II.15
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	II.16
II 2.1 Behandlungsdauer.....	II.16
II 2.2 Verbrauch	II.16
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.16
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.16
II 2.5 Jahrestherapiekosten	II.17
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....	II.18
II 2.7 Versorgungsanteile.....	II.19
II 3 Literatur	II.20

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.15
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.18

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
BRCA	Breast Cancer Associated Gene (Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen)
CPS&EG	Clinical Stage and Pathologic Stage & Estrogen Receptor Status and Tumor Grade
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HER2	humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
pCR	pathologische Komplettremission
pU	pharmazeutischer Unternehmer
pTNM	Pathologische-Tumor-Lymphknoten-Metastasen-Klassifikation
RKI	Robert Koch-Institut
TNBC	triple-negatives Mammakarzinom
TRM	Tumorregister München
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung Mammakarzinom nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach wird Olaparib gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie angewendet für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Keimbahn-Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen(BRCA)1/2-Mutationen, die ein Humaner-Epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-negatives Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko haben und zuvor mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden [1].

Gemäß dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wird davon ausgegangen, dass die (neo-)adjuvante Chemotherapie und die Operation abgeschlossen sind.

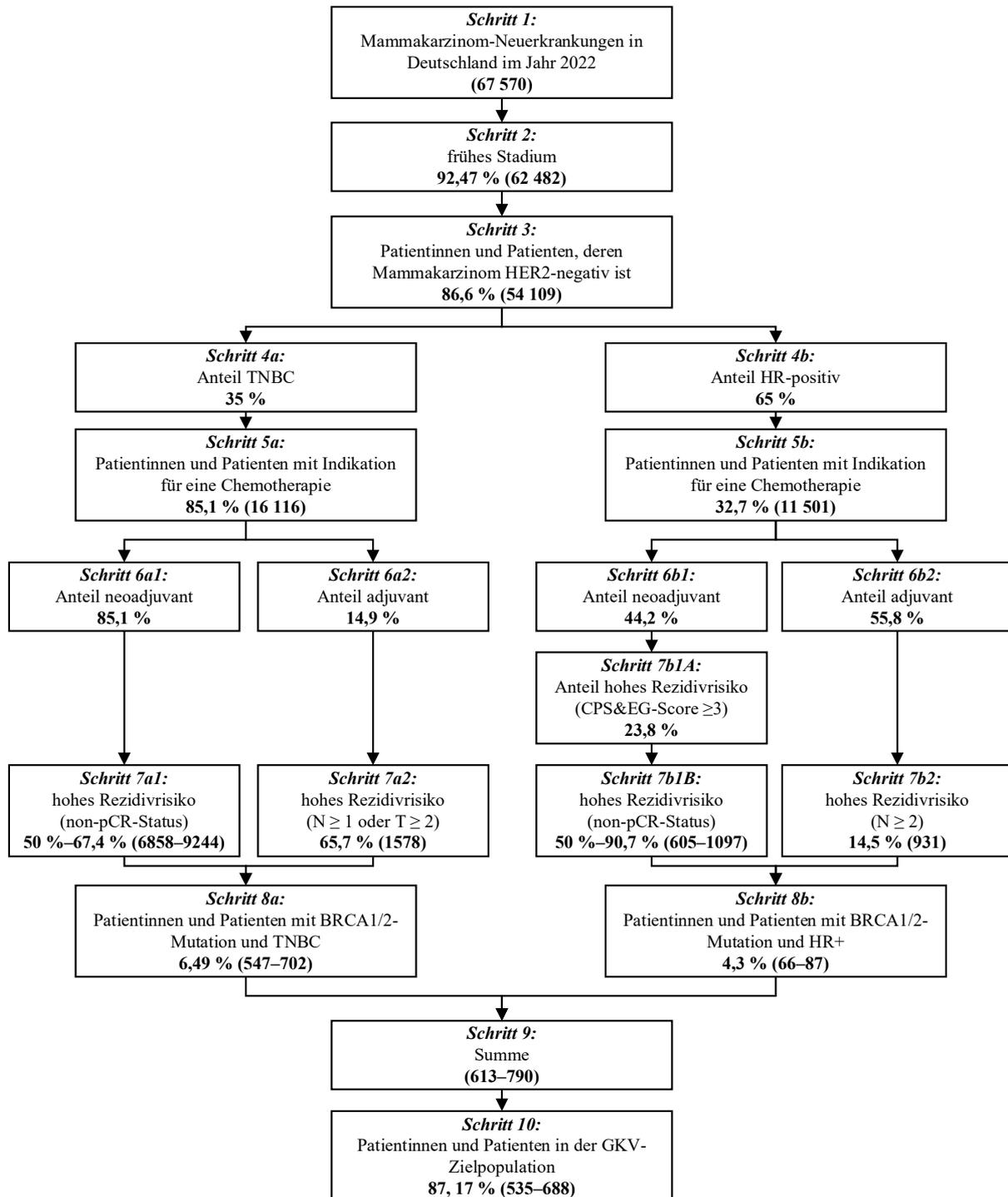
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht bei Patientinnen und Patienten mit frühem HER2-negativem Mammakarzinom ein hoher Bedarf an neuen, auf molekulare Marker (z. B. BRCA) ausgerichteten und damit zielgerichteten Therapieoptionen. Diese sollen das Rezidivrisiko nach erfolgter (neo-)adjuvanter Chemotherapie senken und dadurch Heilungs- und Überlebenschancen der Betroffenen erhöhen.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
 BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; CPS&EG: Clinical Stage and Pathologic Stage & Estrogen Receptor
 Status and Tumor Grade; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler
 Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pCR: pathologische Komplettremission; TNBC: triple-
 negatives Mammakarzinom

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: Mammakarzinom-Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2022

Der pU entnimmt der Publikation Krebs in Deutschland für 2017/2018 [2] des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V (GEKID) die für das Jahr 2022 prognostizierte Anzahl an Neuerkrankungen am Mammakarzinom bei Frauen (66 800) sowie bei Männern (770) in Deutschland und bildet daraus die Summe (67 570).

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom im Frühstadium

Das Anwendungsgebiet ist gemäß Fachinformation beschränkt auf das Frühstadium [1]. Laut pU fallen darunter diejenigen Erkrankungsstadien, bei denen für die Betroffenen eine Chance auf eine kurative Behandlung besteht. Dies entspreche laut pU den Stadien I bis III gemäß der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC).

Der pU gibt an, einen Bericht des Tumorregisters München (TRM) heranzuziehen [3]. Die nachfolgenden Angaben lassen sich anhand der vom pU angegebenen Quelle nicht nachvollziehen, lassen sich jedoch einem anderen Bericht des TRM entnehmen [4]. Dieser enthält Auswertungen, die auf den Tumorstadien gemäß der Pathologische-Tumor-Lymphknoten-Metastasen(pTNM)-Klassifikation basieren und sich auf die Diagnosejahrgänge von 1998 bis 2020 (ausschließlich Frauen) beziehen. Dem Bericht entnimmt der pU eine Anzahl von 56 209 Patientinnen mit Klassifikation. Davon hatten 51 979 Patientinnen ein Mammakarzinom in den Tumorstadien pT1N0M0 bis pT4N+M0 (entspricht UICC-Stadien I bis III), woraus der pU einen Anteilswert von 92,47 % ableitet. Diesen Anteilswert bezieht der pU auf die Patientinnen und Patienten in Schritt 1 und weist als Ergebnis eine Patientenzahl von 62 482 aus.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem Mammakarzinom im Frühstadium

Der pU zieht zunächst die Bundesauswertung von Qualitätsindikatoren und Kennzahlen aus dem Leistungsbereich Mammachirurgie des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) für das Erfassungsjahr 2020 [5] heran. Dem Bericht entnimmt der pU einen Anteil von 13,4 % an Patientinnen und Patienten mit positivem HER2-Status. Im Umkehrschluss geht der pU davon aus, dass ein Anteil von 86,6 % der Patientinnen und Patienten ein Mammakarzinom mit HER2-negativem Status aufweist. Übertragen auf Schritt 2 ergibt dies eine Patientenzahl von 54 109.

Schritt 4: Anteile der Patientinnen und Patienten mit triple-negativem Mammakarzinom (Schritt 4a) bzw. positivem Hormonrezeptorstatus (Schritt 4b)

Der pU nimmt eine Unterteilung der Patientinnen und Patienten in diejenigen mit triple-negativem Mammakarzinom (TNBC) bzw. diejenigen mit positivem Hormonrezeptorstatus vor. Diese Unterteilung macht der pU, da seine Umsetzung des Kriteriums einer vorangegangenen neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie im nachfolgenden Schritt 5 eine Differenzierung nach TNBC und positivem Hormonrezeptorstatus vorsieht.

Der pU zieht eine für ihn durchgeführte Zusatzauswertung der Erhebung zur Therapie des Mammakarzinoms in Deutschland im Jahr 2020 der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) [6] heran. Dem Bericht ist zu entnehmen, dass 213 von 232 ambulanten und stationären gynäkologischen und hämato-onkologischen Einrichtungen Daten zu Patientinnen (dem Bericht ist ein Männeranteil von < 1 % zu entnehmen) mit u. a. HER2-negativem frühen Mammakarzinom lieferten. Dabei stammen die Patientenangaben aus Patientenakten. Die Stichprobe aus Patientinnen wurde so gewonnen, indem Patientinnen in den teilnehmenden Einrichtungen von einem vorgegebenen Stichtag an retrospektiv ausgewählt wurden, bis eine zugewiesene Fallzahl erreicht wurde. In die Zusatzauswertung wurden laut Verfasser des Berichts unter den Patientinnen mit HER2-negativem Mammakarzinom nur diejenigen eingeschlossen, deren Primärdiagnose nicht länger als 6 Monate zurücklag (Diagnosedatum im November 2019 oder später). Der Analyse lässt sich eine Anzahl von 175 Patientinnen mit TNBC von insgesamt 496 Patientinnen mit HER2-negativem Mammakarzinom in den UICC-Stadien I bis IIIb entnehmen. Dies entspricht einem Anteil von rund 35 % (Schritt 4a), den der pU für seine Herleitung heranzieht. Diesen Anteilswert zieht der pU weiterhin von den 100 % aller Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem Mammakarzinom ab und zieht das Ergebnis (65 %) heran als Anteil der Patientinnen und Patienten, deren HER2-negatives Mammakarzinom einen positiven Hormonrezeptorstatus aufweist (Schritt 4b).

Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit Indikation für eine Chemotherapie

Um die Patientinnen und Patienten, bei denen eine Chemotherapie indiziert ist, auf diejenigen mit einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie einzugrenzen, verweist der pU bei der weiteren Umsetzung dieses Kriteriums bzw. den hierzu getroffenen Annahmen in den Schritten 5a und 5b auf das Verfahren zu Pertuzumab aus dem Jahr 2018 [7] und die Leitlinie der AGO [8].

Schritt 5a: mit TNBC

Für Patientinnen und Patienten mit TNBC nimmt der pU an, dass für diejenigen mit einer pTNM-Klassifikation von T1b und höher eine Chemotherapie indiziert ist. Der pU zieht einen weiteren Bericht des TRM heran [3]. Dieser bezieht sich ebenfalls ausschließlich auf Patientinnen der Diagnosejahrgänge 1998 bis 2020. Dem Bericht lässt sich entnehmen, dass von 6320 Patientinnen mit TNBC 5379 eine Erkrankung der Klassifikation T1b und höher aufweisen, was einem Anteil von 85,1 % entspricht. Diesen bezieht der pU, zusammen mit dem Anteilswert aus Schritt 4a, auf die Patientenzahl aus Schritt 3 und weist als Ergebnis 16 116 Patientinnen und Patienten für Schritt 5a aus.

Schritt 5b: bei HER2-negativem Mammakarzinom und positivem Hormonrezeptorstatus

Für Patientinnen und Patienten, deren Mammakarzinom einen positiven Hormonrezeptorstatus aufweist, nimmt der pU an, dass für diejenigen mit einer Erkrankung der Klassifikation T3 oder T4 und / oder positivem Lymphknotenstatus eine Chemotherapie indiziert ist. Dem eben genannten Bericht des TRM [3] lässt sich entnehmen, dass von 55 103 Patientinnen mit

positivem Hormonrezeptorstatus 18 035 entweder ein Mammakarzinom der Klassifikation T3 oder T4 aufwiesen oder einen positiven Lymphknotenstatus (entspricht N+ bei Mammakarzinomen der Klassifikation T2 und niedriger). Dies entspricht einem Anteil von 32,7 %, den der pU mit dem Anteilswert aus Schritt 4b und der Patientenzahl aus Schritt 3 multipliziert. Als Ergebnis weist der pU für Schritt 5b eine Anzahl von 11 501 Patientinnen und Patienten aus.

Schritt 6: Anteile der Patientinnen und Patienten, für die eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie indiziert ist

Schritte 6a1 und 6a2: Anteile Neoadjuvanz und Adjuvanz bei TNBC

Der pU unterscheidet bei denjenigen Patientinnen und Patienten mit TNBC und einer Indikation für eine Chemotherapie zwischen denjenigen mit einer Indikation für eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie. Hierzu zieht er den in Schritt 4 beschriebenen Bericht der AGO [6] heran. Diesem entnimmt der pU einen Anteilswert von 85,1 % (149 von 175 Patientinnen) für Patientinnen mit TNBC der UICC-Stadien I bis IIIb, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten. Für diejenigen Patientinnen und Patienten mit TNBC und adjuvanter Chemotherapie entnimmt der pU dem Bericht einem Anteilswert von 14,9 % (26 von 175 Patientinnen).

Schritte 6b1 und 6b2: Anteile Neoadjuvanz und Adjuvanz bei positivem Hormonrezeptorstatus

Analog zu den Schritten 6a1 und 6a2 verfährt der pU bei Patientinnen und Patienten mit positivem Hormonrezeptorstatus. Dem eben genannten Bericht der AGO [6] entnimmt der pU einen Anteilswert von 44,2 % für Patientinnen mit Mammakarzinom mit positivem Hormonrezeptorstatus der UICC-Stadien I bis IIIb, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten und geht im Umkehrschluss für die adjuvante Chemotherapie von einem Anteilswert von 55,8 % aus.

Schritt 7: Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko

Der pU gibt an, dass er sich bei der Definition des hohen Rezidivrisikos an der Zulassungsstudie OlympiA orientiert hat, da in der klinischen Praxis bisher uneinheitlich vorgegangen werde bei der Bewertung des Rezidivrisikos.

Schritt 7a1: Patientinnen und Patienten mit TNBC und neoadjuvanter Chemotherapie

Bei diesen Patientinnen und Patienten geht der pU in Anlehnung an die Zulassungsstudie OlympiA von einem hohen Rezidivrisiko aus, wenn nach erfolgter neoadjuvanter Chemotherapie und anschließender Operation keine pathologische Komplettremission (non-pCR) vorliegt.

Zur Bestimmung der unteren Grenze der Patientenzahl in diesem Schritt zieht der pU eine Studie von Fasching et al. (2018) [9] heran. Dabei handelt es sich um eine Auswertung zu einer Teilpopulation der Phase-III-Studie GeparQuinto. Fasching et al. betrachten in ihrer Auswertung Patientinnen mit TNBC und BRCA1/2-Mutation, bei denen die Wirksamkeit des

Wirkstoffes Bevacizumab untersucht wurde. Von 90 Patientinnen erhielten 51 eine neoadjuvante Chemotherapie bestehend aus Epirubicin und Cyclophosphamid und 39 zusätzlich Bevacizumab. Insgesamt wurde bei 50 % der 90 neoadjuvant behandelten Patientinnen keine Komplettremission (ypT0/ypN0) festgestellt. Der pU zieht diesen Anteilswert heran und verrechnet ihn mit dem Anteilswert aus Schritt 6a1 sowie der Patientenzahl aus Schritt 5a und weist als Ergebnis eine Patientenzahl von 6858 für die untere Grenze von Schritt 7a1 aus.

Zur Bestimmung der oberen Grenze der Patientenzahl zieht der pU eine Metaanalyse von Spring et al. (2020) [10] heran, in der u. a. die pCR nach neoadjuvanter Chemotherapie betrachtet wurde. Eingeschlossen wurden klinische Studien sowie prospektive und retrospektive Kohortenstudien u. a. ab einer Mindestgröße der Studienpopulation von 25 Patientinnen (ausschließlich Frauen) und einer pCR-Definition von ypT0 ypN0 oder ypT0/is ypN0. Die Studien wurden zwischen den Jahren 1999 und 2016 publiziert. Die Studienpopulation umfasste insgesamt 27 895 Patientinnen aus 52 Studien und verschiedenen geografischen Regionen (u. a. Europa, USA und China). Spring et al. berichten für Patientinnen mit TNBC nach neoadjuvanter Chemotherapie eine pCR von 32,6 %. Daraus leitet der pU für die non-pCR einen Anteilswert von 67,4 % ab. Bei der Berechnung der Patientenzahl der oberen Grenze geht der pU analog zur Vorgehensweise bei der unteren Grenze vor und weist eine Patientenzahl von 9244 aus.

Schritt 7a2: Patientinnen und Patienten mit TNBC und adjuvanter Chemotherapie

Ein hohes Rezidivrisiko nach adjuvanter Chemotherapie liegt laut pU bei Patientinnen und Patienten mit TNBC im Frühstadium dann vor, wenn ihr Mammakarzinom entsprechend den Kriterien in der Zulassungsstudie OlympiA einer Klassifikation von $N \geq 1$ oder $T \geq 2$ entspricht. Hierzu gibt der pU an, dass sich aus dem Bericht der AGO [6] ein Anteilswert von 65,7 % ableiten lässt. Analog zu Schritt 7a1 verrechnet der pU diesen Anteilswert mit dem Wert aus Schritt 6a2 und der Patientenzahl aus Schritt 5a. Als Ergebnis gibt der pU eine Anzahl von 1578 Patientinnen und Patienten an.

Schritte 7b1A und 7b1B: Patientinnen mit Patienten mit positivem Hormonrezeptorstatus und neoadjuvanter Chemotherapie

Mit Verweis auf die Studie OlympiA zieht der pU für die Umsetzung eines hohen Rezidivrisikos bei diesen Patientinnen und Patienten 2 Kriterien heran, die erfüllt sein müssen: ein Clinical Stage and Pathologic Stage & Estrogen Receptor Status and Tumor Grade-Score (CPS&EG-Score) ≥ 3 (Schritt 7b1A) und ein non-pCR-Status (Schritt 7b1B).

Für die Ermittlung eines Anteilswertes anhand des CPS&EG-Scores zieht der pU eine Studie von Marmé et al. [11] heran. Darin werden 8 prospektive klinische Studien aus Deutschland betrachtet, in die insgesamt 8949 Studienteilnehmende zwischen den Jahren 1998 bis 2010 eingeschlossen wurden. Studienteilnehmende erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie bestehend aus Anthrazyklinen und Taxanen. Aus einer Subgruppenanalyse zu

Studienteilnehmenden mit HER2-negativem und Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom (n = 2454) leitet der pU einen Anteil von 23,8 % mit einem CPS&EG-Score ≥ 3 ab.

Für die untere Grenze des Anteilswertes für Patientinnen und Patienten mit non-pCR-Status übernimmt der pU den Anteilswert aus Schritt 7a1 der dortigen unteren Grenze (50 %).

Für die obere Grenze entnimmt der pU der Metaanalyse von Spring et al. (siehe Schritt 7a1, obere Grenze) für Patientinnen mit HER2-negativem und HR-positivem Mammakarzinom zunächst eine pCR von 9,3 % und zieht dann im Umkehrschluss einen Anteilswert von 90,7 % als non-pCR-Anteil heran.

Der pU verrechnet die entsprechenden Anteilswerte der Schritte 6b1, 7b1A und 7b1B (jeweils Ober- und Untergrenze) mit der Patientenzahl aus Schritt 5b und weist eine Spanne von 605 bis 1097 Patientinnen und Patienten aus (Schritt 7b1B).

Schritt 7b2: Patientinnen und Patienten mit positivem Hormonrezeptorstatus und adjuvanter Chemotherapie

Bei diesen Patientinnen und Patienten geht der pU von einem hohen Rezidivrisiko aus, wenn diese ein Mammakarzinom der Klassifikation $N \geq 2$ aufweisen. Den entsprechenden Anteilswert ermittelt der pU anhand des Berichts der AGO [6] (siehe Schritt 4). Dem Bericht lässt sich eine Anzahl von 179 Patientinnen mit HER2-negativem Mammakarzinom und positivem Hormonrezeptorstatus in den Stadien I bis IIIB und adjuvanter Chemotherapie entnehmen, von denen 14,5 % ein hohes Rezidivrisiko gemäß der o. g. Definition des pU aufweisen. Diesen Anteilswert verrechnet der pU mit dem Anteil aus Schritt 6b2 und der Patientenzahl aus Schritt 5b und weist als Ergebnis eine Patientenzahl von 931 aus.

Schritt 8: Patientinnen und Patienten mit BRCA1/2-Mutation

Entsprechend des Anwendungsgebiets gemäß der Fachinformation [1] schränkt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten auf diejenigen mit BRCA 1/2-Mutation ein.

Schritt 8a: bei TNBC

Für Patientinnen und Patienten mit TNBC zieht der pU eine Analyse von Hu et al. (2021) [12] zu US-amerikanischen Daten des CARRIERS-Konsortiums heran. Dort wird für eine Teilpopulation von Patientinnen mit TNBC (n = 1463) eine Anzahl von 95 Patientinnen mit BRCA 1/2-Mutation (entspricht 6,49 %) berichtet. Der pU überträgt diesen Anteilswert auf die Summe der Patientenzahlen der Schritte 7a1 und 7a2 und weist eine Anzahl von 547 bis 702 Patientinnen und Patienten aus.

Schritt 8b: bei HER2-negativem Mammakarzinom und positivem Hormonrezeptorstatus

Der pU entnimmt einem Poster-Abstract von Fasching et al. (2018) [13] einen Anteilswert von 4,3 % an Patientinnen und Patienten mit BRCA 1/2-Mutation. Ausgewertet wurden Angaben zu 1462 Personen aus dem PRAEGNANT-Register, das laut Fasching et al. Personen mit metastasiertem Mammakarzinom umfasst, die eine Therapie erhalten und die auf das Vorliegen

von Mutationen getestet wurden. Den Anteilswert aus Schritt 8b verrechnet der pU mit dem Anteilswert aus Schritt 6b2 und der Patientenzahl aus Schritt 5b. Als Ergebnis weist der pU für Schritt 8b eine Anzahl von 66 bis 87 Patientinnen und Patienten aus.

Schritt 9: Summe aus den Schritten 8a und 8b

Der pU summiert die ungerundeten Patientenzahlen aus Schritt 8a und Schritt 8b und weist als Ergebnis eine Spanne von 613 bis 790 Patientinnen und Patienten aus.

Schritt 10: GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,17 % [14,15] ermittelt der pU eine Anzahl von 535 bis 688 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch teilweise nicht nachvollziehbar. Das methodische Vorgehen des pU führt in einzelnen Herleitungsschritten sowohl zu Über- als auch Unterschätzungen sowie zu Unsicherheit. Unsicher ist insbesondere die Umsetzung des pU der Kriterien „Indikation für eine Chemotherapie“ (Schritt 5) und des hohen Rezidivrisikos (Schritt 7). Aus den vorhandenen Leitlinien lassen sich zu den beiden Kriterien derzeit keine einheitlichen Definitionen ableiten, wie der pU auch erwähnt. Die Anteilswerte in den o. g. Schritten können deshalb auch abweichen. Insgesamt wird die Angabe des pU zur GKV-Zielpopulation daher als unsicher bewertet. Weitere maßgebliche Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden beschrieben.

Zu Schritt 1: Mammakarzinom-Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2022

Für die Ausgangspopulation zieht der pU ausschließlich die Anzahl der Mammakarzinom-Neuerkrankungen heran. Es ist nicht auszuschließen, dass Patientinnen und Patienten, die vor dem aktuellen Jahr diagnostiziert wurden, im aktuellen Jahr beispielsweise mit Lokalrezidiv die Kriterien des vorliegenden Anwendungsgebiets von Olaparib erfüllen.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom im Frühstadium

Der Anteilswert umfasst, wie vom pU angegeben, teilweise Patientinnen, die nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind. Dies ist zumindest der Teil der Patientinnen im Stadium IIIC, für die ein kurativer Therapieansatz nicht mehr infrage kommt. Ein Ausschluss dieser Patientinnen ist mit der vom pU angegebenen Quelle [4] nicht möglich.

Zu Schritt 7: hohes Rezidivrisiko

Bei den Patientinnen und Patienten mit TNBC, neoadjuvanter Chemotherapie und hohem Rezidivrisiko (non-pCR-Status) (Schritt 7a1) bezieht sich der Anteilswert der unteren Grenze ausschließlich auf Patientinnen mit BRCA1/2-Mutation. Dies führt zu Unsicherheit. Des Weiteren basiert der Anteilswert der unteren Grenze auf einer kleinen Studienpopulation (n = 90). Dies führt ebenfalls zu Unsicherheit.

Zusätzlich zur Kritik zu Schritt 7a1 ist zu den Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem und Hormonrezeptor-positivem Status, neoadjuvanter Chemotherapie und hohem Rezidivrisiko (non-pCR-Status) (Schritt 7b1B) anzumerken, dass sich der Anteilswert (50 %) auf Patientinnen mit TNBC bezieht. Die unklare Übertragbarkeit auf Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor-positivem Rezeptorstatus führt zu Unsicherheit.

Außerdem ist bei Patientinnen und Patienten mit TNBC, adjuvanter Chemotherapie und hohem Rezidivrisiko ($N \geq 1$ oder $T \geq 2$) (Schritt 7a2) nicht nachvollziehbar, welche Angaben der pU aus dem Bericht der AGO heranzieht, um den Anteilswert (65,7 %) zu berechnen. Aus diesem Grund kann die Angabe des pU nicht abschließend bewertet werden.

Zu den Schritten 8a und 8b: Patientinnen und Patienten mit BRCA1/2-Mutation

Es ist auf Grundlage der Beschreibung der Studienpopulation in der Studie von Hu et al. [12] (Schritt 8a) unklar, inwieweit sich die vom pU veranschlagten Anteilswerte für eine BRCA1/2-Mutation auf Patientinnen und Patienten mit TNBC bzw. HER2-negativem und Hormonrezeptor-positivem Status im Frühstadium, mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie und hohem Rezidivrisiko beziehen bzw. übertragen lassen. Dies führt zu Unsicherheit. Dem Poster-Abstract von Fasching et al. [13] (Schritt 8b) lässt sich entnehmen, dass sich der Anteilswert auf das metastasierte Mammakarzinom bezieht. Eine Übertragbarkeit dieses Anteilswertes auf das Mammakarzinom im Frühstadium ist unklar.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU leitet aus den Anzahlen der Mammakarzinom-Neuerkrankungen der Jahre von 2008 bis 2018 eine jährliche Veränderungsrate von $-0,84\%$ ab [16] und nimmt an, dass sich dieser Trend zukünftig fortschreiben wird. Unter der Annahme, dass alle weiteren Faktoren der Zielpopulation konstant bleiben, ist laut pU auch bei der Zielpopulation von einer Abnahme auszugehen.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Olaparib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Keimbahn-BRCA-mutiertem, HER2-negativem Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; nach neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie ^b ; adjuvante Therapie.	535–688	<p>Die Angaben des pU sind insgesamt mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe hierfür sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ die Umsetzung der Kriterien der Indikation für eine Chemotherapie (Schritt 5) und des hohen Rezidivrisikos (Schritt 7), da aufgrund uneinheitlicher Definitionen, z. B. in Leitlinien, die Anteilswerte auch abweichen können, ▪ eine unklare Anzahl unberücksichtigter Patientinnen und Patienten mit beispielsweise neuauftretendem Lokalrezidiv im Betrachtungsjahr, ▪ eine unklare Anzahl berücksichtigter Patientinnen und Patienten in Stadium IIIC außerhalb des Anwendungsgebietes und ▪ Unsicherheiten zu Anteilswerten für ein hohes Rezidivrisiko (Schritte 7a1 und 7b1B) sowie für das Vorliegen einer BRCA1/2-Mutation (Schritte 8a und 8b).
<p>a. Angaben des pU b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass die (neo-)adjuvante Chemotherapie und die Operation abgeschlossen sind.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- beobachtendes Abwarten

Der pU stellt ausschließlich die Kosten für Olaparib als Monotherapie dar und macht keine Angaben zu den Kosten für Olaparib in Kombination mit einer endokrinen Therapie.

Der pU gibt an, dass für beobachtendes Abwarten die Kosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Bei beobachtendem Abwarten sind die Kosten nicht bezifferbar, daher entfällt eine weitere Kommentierung zu beobachtendem Abwarten in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Olaparib entsprechen der Fachinformation [1]. Darin wird eine Behandlungsdauer von bis zu 1 Jahr empfohlen oder bis zum Nachweis eines Rezidivs oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität, je nachdem, was zuerst eintritt [1]. In der vorliegenden Bewertung wird die Behandlung rechnerisch über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer bei einem Teil der Patientinnen und Patienten kürzer ausfallen kann.

II 2.2 Verbrauch

Der pU berechnet jeglichen Verbrauch ohne Verwurf. Da die Behandlungsdauer auf maximal 1 Jahr begrenzt ist, sind jedoch die Reste der letzten Packung im Betrachtungsjahr zu verwerfen. Unter Berücksichtigung von Verwurf lässt sich mit insgesamt 20 Packungen der Wirkstärke von 100 mg Olaparib pro Tablette ein geringerer Verwurf erzielen als mit der Wirkstärke, die der pU ansetzt (150 mg Olaparib pro Tablette).

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Olaparib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.05.2022 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt an, dass der Fachinformation [1] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind. Es entstehen allerdings Kosten für die BRCA1/2-Diagnostik, die der pU nicht veranschlagt. Allerdings ist es möglich, dass die BRCA1/2-Diagnostik für einen Teil der Patientinnen und Patienten unabhängig vom Einsatz des Arzneimittels erfolgt und somit der

BRCA1/2-Status bereits bekannt ist, sodass die zugehörigen Kosten für diese Patientinnen und Patienten nicht erneut anfallen.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten.

Der pU ermittelt für Olaparib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 60 808,09 €. Diese sind wegen des unberücksichtigten Verwurfs unterschätzt. Bei Berücksichtigung eines Verwurfs ist das Heranziehen von Packungen mit Tabletten der Wirkstärke von 100 mg wirtschaftlicher als eine Verwendung von Tabletten der Wirkstärke von 150 mg. Diese sind jedoch weniger zweckmäßig, da pro Gabe mehr Tabletten eingenommen und insgesamt mehr Packungen verbraucht würden.

Für beobachtendes Abwarten sind die Kosten nicht bezifferbar.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Olaparib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Keimbahn-BRCA-mutiertem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; nach neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie ^b ; adjuvante Therapie.	60 808,09	0	0	60 808,09	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind wegen eines unberücksichtigten Verwurfs unterschätzt. Bei Berücksichtigung eines Verwurfs ist das Heranziehen von Packungen mit Tabletten der Wirkstärke von 100 mg wirtschaftlicher als eine Verwendung von Tabletten der Wirkstärke von 150 mg. Diese sind jedoch weniger zweckmäßig. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehen, die der pU nicht berücksichtigt.
Olaparib in Kombination mit einer endokrinen Therapie		–	–	–	–	Der pU macht keine Angaben.
beobachtendes Abwarten		patientenindividuell unterschiedlich				Die Kosten sind nicht bezifferbar.
<p>a. Angaben des pU b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass die (neo-)adjuvante Chemotherapie und die Operation abgeschlossen sind. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU nennt korrekt die Patientengruppen, die gemäß Fachinformation [1] nicht mit Olaparib behandelt werden sollten. Er weist jedoch darauf hin, dass keine belastbaren Informationen zu deren Anteil an der gesamten Zielpopulation vorlägen.

Der pU gibt auf Basis der Studie OlympiA an, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten im Olaparibarm, die Therapie aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen abgebrochen haben.

Laut pU ist davon auszugehen, dass der Großteil der Patientinnen und Patienten im ambulanten Sektor versorgt werden wird.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. AstraZeneca. Fachinformation. Lynparza 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: August. 2022.
2. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018 [online]. 2021 [Zugriff: 07.12.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile.
3. Tumorregister München. Spezielle Auswertungen C50: Mammakarzinom (Frauen) Krankheitsbild [online]. 2021 [Zugriff: 24.06.2022]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_02_20210923_krank.pdf.
4. Tumorregister München. ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen) – Survival; Stand: Januar [online]. 2022 [Zugriff: 25.03.2022]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf.
5. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2020 Mammachirurgie - Qualitätsindikatoren und Kennzahlen, Stand: 10.08.2021 [online]. 2021 [Zugriff: 1.4.2022]. URL: https://iqtig.org/downloads/auswertung/2020/18n1mamma/QSKH_18n1-MAMMA_2020_BUAW_V01_2021-08-10.pdf.
6. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Erhebung zur Therapie des Mammakarzinoms in Deutschland 2020 - Zusatzauswertung zum Kollektiv der Risikopatientinnen beim frühen HER2-negativen Mammakarzinom. 2022.
7. Roche Pharma. Pertuzumab (Perjeta): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2018 [Zugriff: 31.10.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/376/#tab/dossier>.
8. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, Kommission Mamma. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome - Gesamtdatei [online]. 2022 [Zugriff: 14.05.2022]. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2022/AGO_2022D_Gesamtdatei.pdf.
9. Fasching PA, Loibl S, Hu C et al. BRCA1/2 Mutations and Bevacizumab in the Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer: Response and Prognosis Results in Patients With Triple-Negative Breast Cancer From the GeparQuinto Study. J Clin Oncol 2018; 36(22): 2281-2287. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2017.77.2285>.

10. Spring LM, Fell G, Arfe A et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. Clin Cancer Res 2020; 26(12): 2838-2848. <https://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3492>.
11. Marme F, Lederer B, Blohmer JU et al. Utility of the CPS+EG staging system in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. Eur J Cancer 2016; 53: 65-74. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.09.022>.
12. Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R et al. A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer. N Engl J Med 2021; 384(5): 440-451. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2005936>.
13. Fasching PA, Hu C, Hart SN et al. Cancer predisposition genes in metastatic breast cancer – Association with metastatic pattern, prognosis, patient and tumor characteristics. Cancer Research 2018; 78(4_Supplement): PD1-02. <https://dx.doi.org/10.1158/1538-7445.Sabcs17-pd1-02>.
14. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Monatswerte Januar-Februar 2022 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1) Stand: 28. Februar 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 31.03.2022]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Februar_2022_bf.pdf.
15. Destatis. Statistische Wochenberichte: Bevölkerung und Arbeit – Monatszahlen - 12. Kalenderwoche 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 31.01.2022]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Querschnitt/Statistische-Wochenberichte/wochenberichte-bevoelkerung-pdf.pdf?__blob=publicationFile.
16. Robert Koch-Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten Datenbankabfrage Inzidenz Diagnose: Brustdrüse (C50). 2022.