

# Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung  
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)

Olaparib (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom,  
HER2-, BRCA1/2-Mutation, vorbehandelt, hohes Rezidivrisiko,  
adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit  
einer endokrinen Therapie)

Vom 16. Februar 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Februar 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. Februar 2023 (BAnz AT 27.03.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Olaparib gemäß dem Beschluss vom 3. Juni 2021, zuletzt geändert am 15. September 2022, nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Olaparib**

Beschluss vom: 16. Februar 2023

In Kraft getreten am: 16. Februar 2023

BAnz AT 12.04.2023 B1

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. August 2022):**

Lynparza wird angewendet als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie für die adjuvante Behandlung von erwachsenen 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.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Februar 2023):**

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Erwachsene mit Keimbahn-BRCA-mutiertem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; nach neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie; adjuvante Therapie

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Beobachtendes Abwarten

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie gegenüber beobachtendem Abwarten:**

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

### Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

Erwachsene mit Keimbahn-BRCA-mutiertem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; nach neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie; adjuvante Therapie

#### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	↑↑	Vorteil bei der Vermeidung von Rezidiven.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbruch wegen UE. Im Detail Nachteile bei spezifischen UE.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

#### Studie OlympiA:

- Doppelblinde, parallele, randomisierte, kontrollierte Studie
- Olaparib **vs.** Placebo
- Insgesamt haben ca. 90 % der Hormonrezeptor-positiven Patientinnen und Patienten zusätzlich eine adjuvante endokrine Therapie erhalten
- Datenschnitt vom 12.07.2021

#### Mortalität

Endpunkt	Olaparib		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
<b>Gesamtüberleben</b>					HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-89) und dem Addendum (A23-02) sofern nicht anders indiziert.

	921	n. e. [n. b.] 75 (8,1)	915	n. e. [n. b.] 109 (11,9)	0,68 [0,50; 0,91]; 0,009 <sup>c</sup>
--	-----	---------------------------	-----	-----------------------------	--

### Morbidität

Endpunkt	Olaparib		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Rezidive</b>					
Rezidivrate <sup>d</sup>	921	138 (15,0)	915	210 (23,0)	0,65 [0,54; 0,79]; < 0,001 AD = 8,0 %
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)	–
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
krankheitsfreies Überleben	921	n. e. [n. b.] 138 (15,0)	915	n. e. [n. b.] 210 (23,0)	0,64 [0,51; 0,79]; < 0,001 <sup>c</sup>

Endpunkt	Olaparib			Placebo			Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>e</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	N <sup>e</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>f</sup> ; SMD [95 %-KI]
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30)<sup>g</sup></b>							
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; 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; 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; 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; 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 -
<b>Symptomatik (FACIT-Fatigue)<sup>h</sup></b>							
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; -0,12 [-0,23; -0,03]

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Olaparib			Placebo			Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>e</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	N <sup>e</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>f</sup> ; SMD [95 %-KI]
<b>EORTC QLQ-C30<sup>i</sup></b>							
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; -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 -

### Nebenwirkungen

Endpunkt	Olaparib		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)</b>					
	911	836 (91,8)	904	758 (83,8)	-

<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)<sup>j</sup></b>					
	911	75 (8,2)	904	58 (6,4)	1,28 [0,92; 1,79] 0,147
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>					
	911	170 (18,7)	904	82 (9,1)	2,06 [1,61; 2,63]; < 0,001
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
	911	98 (10,8)	904	42 (4,6)	2,32 [1,63; 3,28]; < 0,001
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
MDS und AML (SMQ + PT-Liste, UEs) <sup>k, n</sup>	911	2 (0,2)	904	2 (0,2)	0,99 [0,14; 7,03] > 0,999
Pneumonitis (SMQ, UEs) <sup>k, n</sup>	911	9 (1,0)	904	12 (1,3)	0,74 [0,32; 1,76] 0,533
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 <sup>l, m</sup> )	911	50 (5,5)	904	10 (1,1)	4,96 [2,53; 9,72]; < 0,001
<sup>a</sup> Berechnung des IQWiG von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martín Andrés et al. <sup>2</sup> <sup>b</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung					

<sup>2</sup> 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).

<sup>c</sup> 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

<sup>d</sup> Die Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts sind in den darunterliegenden Zeilen dargestellt.

<sup>e</sup> Anzahl an Patientinnen und Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Wert zu einer späteren Visite.

<sup>f</sup> 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.

<sup>g</sup> Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).

<sup>h</sup> Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 52).

<sup>i</sup> Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).

<sup>j</sup> ohne Berücksichtigung der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)

<sup>k</sup> in der Studie als UESI vorab festgelegt

<sup>l</sup> operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$

<sup>m</sup> In der SOC Untersuchung sind die folgenden PTs mit statistisch signifikantem Effekt enthalten: Leukozytenzahl erniedrigt, Neutrophilenzahl erniedrigt und Lymphozytenzahl erniedrigt.

<sup>n</sup> Beobachtungszeitraum bis zum Tod oder Studienende

Verwendete Abkürzungen:  
AD = Absolute Differenz; AML = akute myeloische Leukämie; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FACIT-Fatigue = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertdifferenz; MDS = myelodysplastisches Syndrom; MMRM = Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; QLQ-C30 = Quality of life Questionnaire – Core 30; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz; SMQ = Standard-MedDRA-Abfrage; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; UESI = unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse; vs. = versus

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit Keimbahn-BRCA-mutiertem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; nach neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie; adjuvante Therapie

ca. 540 – 690 Patientinnen und Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Lynparza (Wirkstoff: Olaparib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 31. Januar 2023):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_de.pdf)



Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Olaparib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom erfahrene Fachärztinnen und erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit Keimbahn-BRCA-mutiertem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; nach neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie; adjuvante Therapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Olaparib-Monotherapie</i>	
Olaparib	59 905,20 €
<i>Olaparib in Kombination mit endokriner Therapie</i>	
Olaparib	59 905,20 €
Endokrine Therapie	71,36 € - 2 215,66 €
Gesamt	59 976,56 € - 62 120,86 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten	Nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

#### 5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Olaparib eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Olaparib zur adjuvanten Behandlung des Keimbahn-BRCA1/2-mutierten, HER2-negativen Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; nach neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie eingesetzt werden können:

Erwachsene mit Keimbahn-BRCA-mutiertem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; nach neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie; adjuvante Therapie

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Februar 2023 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 16. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken