

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Olaparib (D-857)

Vom 16. Februar 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
1.	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	12
3.	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	12
2.	Therapiekosten	13
4.	Bürokratiekostenermittlung	16
5.	Verfahrensablauf.....	16
5.	Beschluss	18
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	27
1.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	34
B.	Bewertungsverfahren.....	34
1.	Bewertungsgrundlagen.....	34
2.	Bewertungsentscheidung	34
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	34
2.2	Nutzenbewertung.....	34
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	35
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	36
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	41
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	42

4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	42
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	44
5.1	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH	44
5.2	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	59
5.3	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	63
5.4	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG)	68
5.5	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS)	101
5.6	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	114
5.7	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)	119
D.	Anlagen	137
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	137
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	150

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Olaparib (Lynparza) wurde am 1. Juni 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 2. August 2022 hat Lynparza die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 22. August 2022, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8

Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Olaparib mit dem neuen Anwendungsgebiet (Mammakarzinom, HER2-, BRCA1/2-Mutation, vorbehandelt, hohes Rezidivrisiko, adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit einer endokrinen Therapie) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Olaparib (D-857) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Olaparib (D-857) nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Olaparib (D-857) (Lynparza) gemäß Fachinformation

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 16.02.2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie:

- Beobachtendes Abwarten

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Neben Olaparib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Tamoxifen, Anastrozol, Exemestan, Letrozol, Leuprorelin, Goserelin, Triptorelin, Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Fluorouracil, Methotrexat, Paclitaxel, Vincristin und Abemaciclib zugelassen.

Arzneimittel mit expliziter Zulassung für das HER2-positive Mammakarzinom sowie für das fortgeschrittene, metastasierte Mammakarzinom wurden nicht berücksichtigt.

- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich die Strahlentherapie in Betracht.

Es wird jedoch davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten bereits vorab eine adjuvante Strahlentherapie erhalten haben. Eine adjuvante Strahlentherapie ist daher nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

- zu 3. Im Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

- Abemaciclib (in Kombination mit endokriner Therapie): Beschluss vom 20. Oktober 2022

Im Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor:

Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) – Methoden, welche von der Erbringung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen ausgeschlossen sind; in Kraft getreten am 20. März 2019:

- Protonentherapie beim Mammakarzinom

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind:

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannten Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Für die adjuvante Behandlung des BRCA-mutierten, HER2-negativen Mammakarzinoms nach Abschluss der (neo)adjuvanten Chemotherapie liegen sowohl in nationalen als auch internationalen Leitlinien keine Empfehlungen für eine weitere, regelhaft angezeigte spezifische Therapie vor.

Bei dem Wirkstoff Abemaciclib handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 01.04.2022). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Abemaciclib für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

In der Versorgungsrealität werden die Patientinnen und Patienten im Rahmen der Nachsorge regelhaft untersucht. Somit wird für die vorliegende Therapiesituation laut Anwendungsgebiet das beobachtende Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Von dem vorliegenden Anwendungsgebiet sind auch Patientinnen und Patienten mit einem Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom umfasst. Es wird davon ausgegangen, dass diese Patientinnen und Patienten zusätzlich eine endokrine Therapie erhalten.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Olaparib (D-857) wie folgt bewertet:

Für Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie zur adjuvanten Behandlung von Erwachsenen 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, liegt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der noch laufenden, doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie OlympiA vorgelegt, in der Olaparib mit Placebo verglichen wird.

In die Studie eingeschlossen wurden Erwachsene 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. 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.

Insgesamt wurden 1836 Patientinnen und Patienten in die Studie 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 hormon-rezeptorpositivem Mammakarzinom in der Studie OlympiA eine endokrine Therapie erhielten.

Im Rahmen der (neo)adjuvanten Chemotherapie wurde bei 26,4 % der Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit Platinsubstanzen durchgeführt. Platinsubstanzen sind für die (neo)adjuvante Therapie des Mammakarzinoms nicht zugelassen. Die Therapie mit Platinsubstanzen ist jedoch zum Teil in den Leitlinien abgebildet. Darüber hinaus fand die Behandlung mit Platinsubstanzen vor der Randomisierung statt und durch die zusätzlich durchgeführte Stratifizierung nach diesem Kriterium besteht eine ausgewogene Verteilung zwischen den Behandlungsarmen. Der Sachverhalt bleibt daher ohne Konsequenz für die vorliegende Bewertung.

Die seit 2014 laufende Studie wird an 554 Studienzentren in Asien, Australien, Europa, Nordamerika und Südamerika durchgeführt. 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.

Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung waren 2 Datenschnitte verfügbar:

- 1. Datenschnitt vom 27.03.2020: geplante Interimsanalyse nach 165 iDFS-Ereignissen bei den ersten 900 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten
- 2. Datenschnitt vom 12.07.2021: geplante finale iDFS-Analyse nach 330 iDFS-Ereignissen

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des 2. Datenschnitts vom 12.07.2021 herangezogen.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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 im Placebo-Arm durchgeführten Untersuchungen bilden allerdings die Leitlinienempfehlungen für Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Therapiesituation nicht vollständig ab. Insgesamt wurden die Patientinnen und Patienten in der Studie OlympiA jedoch engmaschig und gezielt zur

Erfassung von Rezidiven untersucht, sodass das Untersuchungsregime insgesamt als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten angesehen wird.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie OlympiA definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten. Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Behandlungsgruppen noch nicht erreicht.

Morbidität

Rezidive (Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben)

Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. In Bezug darauf ist die Aussagekraft der Endpunkte zu Rezidiven davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden Rezidive sowohl mit dem Endpunkt Rezidivrate als auch mit dem Endpunkt krankheitsfreies Überleben betrachtet. Beide Auswertungen umfassen jeweils die folgenden Ereignisse:

- ipsilaterales invasives Rezidiv,
- lokoregionäres invasives Rezidiv,
- Fernrezidiv,
- kontralaterales invasives Mammakarzinom,
- sekundärer Primärtumor (kein Mammakarzinom),
- duktales Karzinom in situ und
- Tod jeglicher Ursache.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist diese Operationalisierung geeignet ein Scheitern der potentiellen Heilung durch den kurativen Therapieansatz abzubilden.

Es zeigt sich sowohl in der Operationalisierung als Ereignisrate als auch als Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten.

Zum vorliegenden Datenschnitt ist der Median der Zeit bis zum Rezidivereignis in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht. Die absolute Differenz beträgt bezüglich der Rezidivrate 8,0 % (138 Ereignisse von 921 (15 %) vs. 210 Ereignisse von 915 (23 %) Patientinnen und Patienten). In der Betrachtung beider Endpunkte wird insgesamt ein relevanter Vorteil für Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven festgestellt.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und FACIT-Fatigue)

In der Studie OlympiA wurde die patientenberichtete Symptomatik mittels des EORTC QLQ-C30 und des FACIT-Fatigue erhoben.

EORTC QLQ-C30

Es zeigt sich für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert.

Für die Endpunkte Fatigue, Appetitverlust und Obstipation zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten. Die jeweiligen 95 %- KIs der SMD liegen jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Somit lässt sich jeweils nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.

Für die Endpunkte Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

FACIT-Fatigue

Für den Endpunkt Fatigue erhoben anhand des 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 $[-0,2; 0,2]$. Somit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.

Zusammenfassend liegt hinsichtlich der patientenberichteten Symptomatik lediglich ein Nachteil beim Endpunkt Übelkeit und Erbrechen von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten vor. Bei der Interpretation dieses Ergebnisses sind bewertungsrelevante Unsicherheiten zu berücksichtigen, da ein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten nicht in die Auswertung zu den patientenberichteten Endpunkten einging.

In der Gesamtbetrachtung wird daher hinsichtlich der Symptomatik kein bewertungsrelevanter Unterschied festgestellt.

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich für die Skala des globalen Gesundheitsstatus ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten. Das 95 %-KI der SMD liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Somit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.

Für die Funktionsskalen physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Zusammenfassend zeigen sich in der Kategorie Lebensqualität keine Vor- oder Nachteile von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE)

In der Studie OlympiA trat im Interventionsarm bei 91,8 % und im Vergleichsarm bei 83,8 % der Patientinnen und Patienten ein unerwünschtes Ereignis auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Im Dossier wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Auswertungen zum Endpunkt SUE vorgelegt, in die zu einem relevanten Anteil Progressionsereignisse aus der Systemorganklasse

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) eingingen. Diese Auswertung wurde vom IQWiG in der Dossierbewertung als nicht geeignet angesehen, da Progressionsereignisse aus der Systemorganklasse Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) bereits in der Kategorie Morbidität über Rezidive abgebildet sind und eine zusätzliche Berücksichtigung der Ereignisse den Endpunkt SUE zugunsten von Olaparib verzerren würde.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer infolgedessen eine Auswertung zum Endpunkt SUE nachgereicht, bei der die Systemorganklasse Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) nicht berücksichtigt wurde. Diese Auswertung wird als geeignet erachtet und für die vorliegende Bewertung herangezogen. Es zeigt sich dabei kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten.

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Im Detail zeigt sich für die spezifischen UEs MDS und AML (SMQ + PT-Liste, UE) und Pneumonitis (SMQ, UE) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die spezifischen UEs Ermüdung (PT, UE), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE), Dysgeusie (PT, UE), Appetit vermindert (PT, UE), Anämie (PT, SUE) und Untersuchungen (SOC, schweres UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten.

Zusammenfassend lässt sich aufgrund der Nachteile bei den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE insgesamt ein relevanter Nachteil bei den Nebenwirkungen für die Behandlung mit Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten feststellen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse liegen im Detail Nachteile von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten vor.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie zur adjuvanten Behandlung von Keimbahn-BRCA-mutiertem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko nach neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie liegen Ergebnisse aus der noch laufenden, doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie OlympiA zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten. Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Behandlungsgruppen noch nicht erreicht.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich hinsichtlich der Rezidive, operationalisiert als Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib im Vergleich zum beobachtenden Abwarten. Die Vermeidung von Rezidiven stellt in der vorliegenden kurativen Therapiesituation ein essentielles Therapieziel dar. Diesbezüglich zeigt sich ein relevanter Vorteil für Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten.

Hinsichtlich der patientenberichteten Symptomatik liegen insgesamt keine bewertungsrelevanten Unterschiede vor.

In der Kategorie Lebensqualität zeigen sich keine Vor- oder Nachteile von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Nachteile von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten bei den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE sowie im Detail bei spezifischen unerwünschten Ereignissen.

In der Gesamtbetrachtung stehen somit den Vorteilen – Verbesserung im Gesamtüberleben und Vermeidung von Rezidiven – Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile bei den Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet. Insgesamt überwiegen die Vorteile die Nachteile, womit ein Zusatznutzen festzustellen ist. Für die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist insbesondere der vorliegende Effekt hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven leitend. Unter Berücksichtigung der Rezidivraten in beiden Behandlungsgruppen und der absoluten Differenz in den Rezidivraten gelangt der G-BA zu der Beurteilung, dass in der Gesamtbewertung im vorliegenden Fall nicht mit hinreichender Sicherheit von dem Ausmaß eines beträchtlichen Zusatznutzens ausgegangen werden kann.

Somit wird für Olaparib ein geringer Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Bei der zugrundeliegenden Studie OlympiA handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotential für die Studie OlympiA wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben und Rezidive, sowie zu allen Endpunkten in der Kategorie Nebenwirkungen wird als niedrig eingestuft.

In der Gesamtbetrachtung wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

2.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie zur adjuvanten Behandlung von Erwachsenen 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.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde „Beobachtendes Abwarten“ bestimmt.

Für den Nachweis des Zusatznutzens wurden Ergebnisse aus der doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie OlympiA zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vorgelegt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten.

In der Kategorie Morbidität zeigen sich statistisch signifikant weniger Rezidive unter Behandlung mit Olaparib im Vergleich zum beobachtenden Abwarten. In der vorliegenden kurativen Therapiesituation stellt die Vermeidung von Rezidiven ein essentielles Therapieziel dar. Das Ausmaß der Vermeidung von Rezidiven wird vorliegend als relevanter Vorteil bewertet.

Hinsichtlich der patientenberichteten Symptomatik sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich insgesamt keine bewertungsrelevanten Unterschiede.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Nachteile von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten bei den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE sowie im Detail bei spezifischen unerwünschten Ereignissen.

In der Gesamtbetrachtung stehen somit den Vorteilen – Verbesserung im Gesamtüberleben und Vermeidung von Rezidiven – Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile bei den Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet. Insgesamt überwiegen die Vorteile die Nachteile, womit ein Zusatznutzen festzustellen ist. Für die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist insbesondere der vorliegende Effekt hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven leitend. Unter Berücksichtigung der Rezidivraten in beiden Behandlungsgruppen und der absoluten Differenz in den Rezidivraten gelangt der G-BA zu der Beurteilung, dass in der Gesamtbewertung im vorliegenden Fall nicht mit hinreichender Sicherheit von dem Ausmaß eines beträchtlichen Zusatznutzens ausgegangen werden kann.

Somit wird für Olaparib ein geringer Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.

Die Aussagesicherheit wird insbesondere aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene und bei den für die Bewertungsentscheidung maßgeblichen Endpunkten in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers ist jedoch teilweise rechnerisch nicht nachvollziehbar und mit Unsicherheiten behaftet. Das methodische Vorgehen führt in einzelnen Herleitungsschritten sowohl zu Über- als auch Unterschätzungen sowie zu Unsicherheit. Unsicher ist insbesondere die Umsetzung der Kriterien der Indikation für eine Chemotherapie und des hohen Rezidivrisikos. Ebenso bestehen Unsicherheiten aufgrund einer unklaren Anzahl unberücksichtigter Patientinnen und Patienten mit beispielsweise neuauftretendem Lokalrezidiv im Betrachtungsjahr, einer unklaren Anzahl berücksichtigter Patientinnen und Patienten in Stadium IIIC außerhalb des Anwendungsgebietes und bei den Anteilswerten für ein hohes Rezidivrisiko sowie für das Vorliegen einer BRCA1/2-Mutation.

2.3 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 (D-857)) 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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Olaparib (D-857) 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2023).

Die Anwendung von Olaparib ist auf 1 Jahr begrenzt.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Olaparib-Monotherapie</i>				
Olaparib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
<i>Olaparib in Kombination mit endokriner Therapie</i>				
Olaparib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
<i>Aromatasehemmer² oder Antiöstrogen³</i>				
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Tamoxifen	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>+ ggf. GnRH-Agonist⁴</i>				
Leuprorelin	kontinuierlich, 1 x alle 3 Monate	4	1	4

² Anastrozol oder Letrozol

³ Tamoxifen

⁴ Leuprorelin oder Goserelin; bei prämenopausalen Patientinnen ist unter der Behandlung mit Tamoxifen ggf. zusätzlich eine Ausschaltung der Ovarialfunktion mit einem GnRH-Analogon angezeigt

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Goserelin	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13	1	13
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Nicht bezifferbar			

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Olaparib-Monotherapie</i>					
Olaparib	300 mg	600 mg	6 x 100 mg	365	2 190 x 100 mg
<i>Olaparib in Kombination mit endokriner Therapie</i>					
Olaparib	300 mg	600 mg	6 x 100 mg	365	2 190 x 100 mg
<i>Aromatasehemmer² oder Antiöstrogen³</i>					
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365	365 x 1 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365	365 x 2,5 mg
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg
<i>+ ggf. GnRH-Agonist⁴</i>					
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4	4 x 11,25 mg
Goserelin	3,6 mg	3,6 mg	1 x 3,6 mg	13	13 x 3,6 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	Nicht bezifferbar				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten

wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Olaparib 100 mg	112 FTA	3 316,30 €	2,00 €	319,04 €	2 995,26 €
Anastrozol 1 mg ⁵	120 FTA	65,06 €	2,00 €	4,25 €	58,81 €
Goserelin 3,6 mg	3 IMP	547,76 €	2,00 €	50,92 €	494,84 €
Letrozol 2,5 mg ⁵	120 FTA	61,64 €	2,00 €	3,98 €	55,66 €
Leuprorelin 11,25 mg	2 RMS	981,40 €	2,00 €	92,08 €	887,32 €
Tamoxifen 20 mg ⁵	100 FTA	22,43 €	2,00 €	0,88 €	19,55 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	Nicht bezifferbar				
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, IMP = Implantat, RMS = Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel					

Stand Lauer-Tab: 1. Februar 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

⁵ Festbetrag

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Pembrolizumab eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Oktober 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 22. August 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 1 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Olaparib (D-857) beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 25. August 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Olaparib (D-857) beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. November 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Dezember 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Januar 2023 statt.

Mit Schreiben vom 10. Januar 2023 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 26. Januar 2023 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Februar 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Februar 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Oktober 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. Januar 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Januar 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	17. Januar 2023; 31. Januar 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Februar 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Februar 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. 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 (D-857) (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 (D-857) gemäß dem Beschluss vom 3. Juni 2021, zuletzt geändert am 15. September 2022, nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Olaparib (D-857)

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 (D-857) als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie gegenüber beobachtendem Abwarten:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁶

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.

⁶ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-89) und dem Addendum (A23-02) sofern nicht anders indiziert.

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 Ø: 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>	HR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Gesamtüberleben					
	921	n. e. [n. b.] 75 (8,1)	915	n. e. [n. b.] 109 (11,9)	0,68 [0,50; 0,91]; 0,009 ^c

Morbidität

Endpunkt	Olaparib		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Rezidive					

Rezidivrate ^d	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 ^a Absolute Differenz (AD) ^b
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 ^c

Endpunkt	Olaparib			Placebo			Intervention vs. Kontrolle
	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^f ; SMD [95 %-KI]
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)^g							
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 –
Symptomatik (FACIT-Fatigue)^h							
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 ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^f ; SMD [95 %-KI]
EORTC QLQ-C30ⁱ							
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 ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	911	836 (91,8)	904	758 (83,8)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^j					
	911	75 (8,2)	904	58 (6,4)	1,28 [0,92; 1,79]

					0,147
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	911	170 (18,7)	904	82 (9,1)	2,06 [1,61; 2,63]; < 0,001
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	911	98 (10,8)	904	42 (4,6)	2,32 [1,63; 3,28]; < 0,001
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
MDS und AML (SMQ + PT-Liste, UEs) ^{k, n}	911	2 (0,2)	904	2 (0,2)	0,99 [0,14; 7,03] > 0,999
Pneumonitis (SMQ, UEs) ^{k, n}	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 ^{l, m})	911	50 (5,5)	904	10 (1,1)	4,96 [2,53; 9,72]; < 0,001
^a Berechnung des IQWiG von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martín Andrés et al. ⁷ ^b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung ^c 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 ^d Die Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts sind in den darunterliegenden Zeilen dargestellt. ^e Anzahl an Patientinnen und Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Wert zu einer späteren Visite. ^f 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. ^g Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).					

⁷ 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).

- ^h Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 52).
- ⁱ Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).
- ^j ohne Berücksichtigung der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)
- ^k in der Studie als UESI vorab festgelegt
- ^l operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
- ^m In der SOC Untersuchung sind die folgenden PTs mit statistisch signifikantem Effekt enthalten: Leukozytenzahl erniedrigt, Neutrophilenzahl erniedrigt und Lymphozytenzahl erniedrigt.
- ⁿ 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 (D-857)) 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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Olaparib (D-857) 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 veröffentlicht.

Berlin, den 16. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses 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, der zuletzt am 15. September 2022 geändert worden ist, nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Olaparib

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 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.

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:¹

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.

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



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. Juli 2021

Mortalität

Endpunkt	Olaparib		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Gesamtüberleben	921	n. e. [n. b.] 75 (8,1)	915	n. e. [n. b.] 109 (11,9)	0,68 [0,50; 0,91]; 0,009 ^c

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) ^b
Rezidive					
Rezidivrate ^d	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] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
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 ^c

Endpunkt	Olaparib			Placebo			Intervention vs. Kontrolle
	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW (SE)	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^f ; SMD [95 %-KI]

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)^g

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; -

Symptomatik (FACIT-Fatigue)^h

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 ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^f ; SMD [95 %-KI]
EORTC QLQ-C30ⁱ							
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 ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	911	836 (91,8)	904	758 (83,8)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^j					
	911	75 (8,2)	904	58 (6,4)	1,28 [0,92; 1,79]; 0,147
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	911	170 (18,7)	904	82 (9,1)	2,06 [1,61; 2,63]; < 0,001
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	911	98 (10,8)	904	42 (4,6)	2,32 [1,63; 3,28]; < 0,001
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
MDS und AML (SMQ + PT-Liste, UEs) ^{k, n}	911	2 (0,2)	904	2 (0,2)	0,99 [0,14; 7,03]; > 0,999



Pneumonitis (SMQ, UEs) ^{k, n}	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 ^{l, m})	911	50 (5,5)	904	10 (1,1)	4,96 [2,53; 9,72]; < 0,001

^a Berechnung des IQWiG von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martín Andrés et al.²)

^b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

^c 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

^d Die Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts sind in den darunterliegenden Zeilen dargestellt.

^e Anzahl an Patientinnen und Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Wert zu einer späteren Visite.

^f 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.

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

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

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

^j ohne Berücksichtigung der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)

^k in der Studie als UESI vorab festgelegt

^l operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

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

ⁿ 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 bis 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

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.

² 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).



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:	
Olaparib-Monotherapie	
Olaparib	59 905,20 €
Olaparib in Kombination mit endokriner Therapie	
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-Steuer: 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 veröffentlicht.

Berlin, den 16. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 22. August 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Olaparib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Dezember 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 26. Januar 2023 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olaparib (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HER2-, BRCA1/2-Mutation, vorbehandelt, hohes Rezidivrisiko, Adjuvant, Monotherapie oder Kombination mit endokriner Therapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Olaparib
- **Handelsname:** Lynparza
- **Therapeutisches Gebiet:** Mammakarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.12.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.12.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-09-01-D-857)

Modul 1

(PDF 693,38 kB)

Modul 2

(PDF 926,42 kB)

Modul 3A

(PDF 813,71 kB)

Modul 4A

(PDF 2,80 MB)

Anhang 4-G zu Modul 4A

(PDF 4,90 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,74 MB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olaparib (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HER2-, BRCA1/2-Mut)
Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Olaparib (Lynparza):

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.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie:

- Beobachtendes Abwarten

Stand der Information: August 2022

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA).

Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.12.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1.000,47 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.12.2022
 - Mündliche Anhörung: 09.01.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.01.2023 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word
(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.12.2022** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Olaparib - 2022-09-01-D-857*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 09.01.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.01.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.06.2015 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)

[Verfahren vom 15.06.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.07.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.07.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.12.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.12.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.12.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.11.2022 \(Verfahren nach § 35a SGB V begonnen\)](#)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 9. Januar 2023 um 10:01 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Olaparib (D-857)**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AstraZeneca GmbH	21.12.2022
MSD Sharp & Dohme GmbH	20.12.2022
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	20.12.2022
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG)	13.12.2022
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)	21.12.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.12.2022
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)	22.12.2022

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
AstraZeneca GmbH						
Frau Dr. Büchner	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Schulz	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Sommerfeld	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Willenbrock	ja	nein	nein	nein	nein	ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Frau Bauer	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Truong	nein	ja	nein	nein	nein	nein
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Herr Fischer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Kirscher	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG)						
Herr Prof. Dr. Schmidt	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)						
Herr Hartkopf	nein	ja	ja	ja	ja	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)						
Frau Prof. Dr. Lüftner	nein	ja	ja	nein	nein	ja
Herr Prof. Dr. Tesch	nein	ja	ja	nein	ja	ja

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	21.12.2022
Stellungnahme zu	Olaparib (Lynparza®)
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch V zu der am 01.12.2022 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Olaparib (Lynparza®) Stellung (Vorgangsnummer 2022-09-01-D-857). <i>„Olaparib (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.“</i> [1]. Aus Sicht von AstraZeneca liegt für Olaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzens vor. Die dargestellten Wirksamkeitsvorteile im Gesamtüberleben und Krankheitsfreien Überleben zeigen eindrücklich den therapeutischen Zusatznutzen von Olaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT). Zum ersten Mal in einem Nutzenbewertungsverfahren steht mit Olaparib eine adjuvante Therapie für das Anwendungsgebiet zur Verfügung, die einen klinisch-relevanten Vorteil im Gesamtüberleben bietet. Gleichzeitig verringert der Einsatz von Olaparib bei den meist jungen Patient:innen mit Keimbahn-BRCA-mutierten frühen Mammakarzinom deutlich das Vorkommen von Rezidiven. Das Auftreten eines Rezidivs ist direkt patientenrelevant. Es geht mit einer deutlichen Verschlechterung der Prognose und dem Scheitern des Heilungsversuches einher [2-4].	Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Siehe zudem die weiteren Ausführungen zu den spezifischen Aspekten.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die adjuvante Therapie mit Olaparib ist auf 12 Monate begrenzt. Hingegen reichen die Effektivitätsvorteile weit über den Behandlungszeitraum hinaus und können als potentielle Heilung von der primären Tumorerkrankung ein Leben lang andauern. In der Gesamtbetrachtung des Zusatznutzens ist es nicht sachgerecht die bedeutenden Wirksamkeitsvorteile gegenüber den bekannten Nebenwirkungen rein statistisch-methodisch zu bewerten, es muss notwendigerweise eine praxisnahe und differenzierte Abwägung reversibler gegenüber unumkehrbarer (Neben-)Wirkungen vorgenommen werden. Dies gilt insbesondere beim adjuvant behandelten Mammakarzinom, da hier eine Kuration möglich und intendiert ist. Ein Sicherheitsprofil mit reversiblen, supportiv gut behandelbaren und transienten Nebenwirkungen stellt die klinisch hochrelevante Wirksamkeit von Olaparib nicht infrage. Dies wird im Folgenden begründet: • Von besonderer Bedeutung für die Bewertung von Olaparib in der adjuvanten Therapiesituation ist der Wirksamkeitsvorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Die Verringerung des Sterberisikos um 32% im medianen Beobachtungszeitraum von dreieinhalb Jahren stellt eine große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. In der Praxis reduziert so die entsprechende Gabe von Olaparib bei 1 von 3 Patient:innen die Gefahr, an den Folgen des Mammakarzinoms zu versterben. Für junge Hochrisikopatient:innen mit einem gBRCA-mutiertem Mammakarzinom ist dies die einzige zielgerichtete Therapie, die einen Überlebensvorteil erreicht. • Ein weiterer wichtiger patientenrelevanter Effekt von Olaparib beruht auf der deutlichen sowie klinisch relevanten	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Risikoreduktion für das Auftreten von Rezidiven um 35%. Bei prinzipiell krankheitsfreien Patient:innen wird durch das Verhindern eines möglichen Rückfalls ein maßgebliches Therapieziel in dieser Indikation erreicht. Für Patient:innen wird somit die Möglichkeit auf eine dauerhafte Heilung aufrechterhalten. • Die Bewertung der Sicherheit aus statistischer Betrachtungsweise entspricht nicht der klinischen Einordnung in die Behandlungsrealität. Die Nebenwirkungen von Olaparib müssen im Kontext des kurativen Therapiesettings der beiden bedeutsamen Effektivitätsvorteile gewertet werden. Die unter Olaparib auftretenden Nebenwirkungen waren vorübergehend und gut behandelbar. Die gegenüber der zVT ebenso gute Lebensqualität wurde konstant über den gesamten Beobachtungszeitraum aufrechterhalten. Dieses Sicherheitsprofil mit reversiblen und supportiv gut behandelbaren Nebenwirkungen ist ohne Einfluss auf die Lebensqualität geblieben. Daher werden die klinisch hochrelevanten Wirksamkeitsergebnisse von Olaparib nicht in Frage gestellt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 47-48, Z.	Einordnung der Ergebnisse zum Sicherheitsprofil <u>IQWiG Nutzenbewertung</u> Gemäß der Bewertung des IQWiG zeigten sich unter der Behandlung mit Olaparib positive und negative Effekte im Vergleich zum beobachtenden Abwarten. Das IQWiG listet unter den negativen Effekten Endpunkte zur Symptomatik und zu den unerwünschten Ereignissen (UE) auf. Gemäß der Bewertung führten diese zur Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens. <u>Position von AstraZeneca</u> <i>Management und Reversibilität von Nebenwirkungen</i> Olaparib weist ein insgesamt gut untersuchtes, vorhersehbares sowie kontrollierbares Sicherheitsprofil auf. Die Nebenwirkungen können in der Praxis von den behandelnden Ärzt:innen durch Dosisanpassungen, Therapiepausen oder durch entsprechende Begleitmedikation behandelt werden. Das beobachtete Sicherheitsprofil lässt sich anhand der Fachinformation einordnen, da Anämie, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Ermüdung typische Nebenwirkungen einer Therapie mit Olaparib sind. Die Fachinformation geht	<i>Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und FACIT-Fatigue)</i> In der Studie OlympiA wurde die patientenberichtete Symptomatik mittels des EORTC QLQ-C30 und des FACIT-Fatigue erhoben. <i>EORTC QLQ-C30</i> Es zeigt sich für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2]. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Für die Endpunkte Fatigue, Appetitverlust und Obstipation zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten. Die jeweiligen 95 %- KIs der SMD liegen jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2]. Somit lässt sich jeweils nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.

hinreichend auf das Auftreten und die Handhabung dieser Nebenwirkungen ein [1]. Olaparib ist ein etablierter Therapiestandard für die jeweils geeigneten Patient:innen des lokal-fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms, im metastasierten Prostatakarzinom, metastasiertem Pankreaskarzinom sowie in der Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms (Erstlinie oder rezidiert). Daraus leitet sich ein großer und langjähriger Erfahrungsschatz der Ärzt:innen im Umgang mit der Olaparib-Therapie und der Handhabung etwaiger transienter Nebenwirkungen ab. Zudem waren die UE auch in der Studie OlympiA von kurzer Dauer (Median: 1,64 Monate) und lösten sich in der Regel auf. Dies galt auch für die schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer medianen Dauer von 0,76 Monaten. Im Folgenden werden die relevanten UE im Einzelnen adressiert: <i>Anämie</i> Zum Management der hämatologischen Toxizität enthält die Fachinformation für Olaparib den Hinweis, regelmäßige Kontrollen des Blutbildes durchzuführen, um eine beginnende Anämie frühzeitig zu erkennen und entsprechend behandeln zu können [1]. Anämien traten zu Beginn der Behandlung mit Olaparib auf (Median bis zum ersten Auftreten: 1,87 Monate; Gesamtrate: 23,6%), wobei eine Auflösung des UE bei medianer Dauer von 2,33 Monate festgestellt wurde (Tabelle 1). Diese Reversibilität trifft auch auf die im IQWiG-Bericht erwähnten schwerwiegenden Anämien zu, welche insgesamt selten bei 1,6% der Patient:innen unter Olaparib (15 Fälle, davon nur 4 Therapieabbrüche) auftraten und bei denen sich eine Auflösung nach einer medianen Dauer von 1,22 Monaten zeigte.	Für die Endpunkte Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. <i>FACIT-Fatigue</i> Für den Endpunkt Fatigue erhoben anhand des 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]. Somit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Zusammenfassend liegt hinsichtlich der patientenberichteten Symptomatik lediglich ein Nachteil beim Endpunkt Übelkeit und Erbrechen von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten vor. Bei der Interpretation dieses Ergebnisses sind bewertungsrelevante Unsicherheiten zu berücksichtigen, da ein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten nicht in die Auswertung zu den patientenberichteten Endpunkten einging. In der Gesamtbetrachtung wird daher hinsichtlich der Symptomatik kein bewertungsrelevanter Unterschied festgestellt. <u>Nebenwirkungen</u> <i>Unerwünschte Ereignisse (UE)</i> In der Studie OlympiA trat im Interventionsarm bei 91,8 % und im Vergleichsarm bei 83,8 % der Patientinnen und Patienten ein unerwünschtes Ereignis auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt. <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</i>
--	---

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Ermüdung</i> Ermüdung ist eine häufig genannte Nebenwirkung unter der Therapie mit Olaparib. Auch bei anderen onkologischen Therapien wie z. B. Chemotherapie oder Strahlentherapie tritt Ermüdung häufig als Nebenwirkung auf. Auch zu Beginn einer Anschlusstherapie können Patient:innen noch anfällig für Ermüdung sein. Mit einer in der Literatur beschriebenen Inzidenz von 30-60 % bei Brustkrebspatient:innen ist die Ermüdung eines der häufigsten Symptome – nicht nur unter Therapie, sondern auch nach Therapien im Rahmen der Nachsorge [5-7]. Dieses spiegelt sich in beiden Studienarmen mit jeweils hohen Raten des UE Ermüdung von 40,2% im Olaparib-Arm und 27,2% im Placebo-Arm wider. Dabei betrug die mediane Dauer im Olaparib-Arm 3,63 Monate und im Placebo-Arm 4,65 Monate (Tabelle 1). Allerdings brachen im Olaparib-Arm nur 1,6% und im Placebo-Arm 0,4% der Patient:innen aufgrund von Ermüdung die Studienbehandlung ab. <i>Gastrointestinale Nebenwirkungen</i> Gastrointestinale Nebenwirkungen sind häufig bei onkologischen Therapien. Diese traten bei einer Vielzahl von Patient:innen in beiden Studienarmen auf (71,8% der Patient:innen im Olaparib-Arm im Vergleich zu 47,6% der Patient:innen im Placebo-Arm). Die	Im Dossier wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Auswertungen zum Endpunkt SUE vorgelegt, in die zu einem relevanten Anteil Progressionsereignisse aus der Systemorganklasse Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) eingingen. Diese Auswertung wurde vom IQWiG in der Dossierbewertung als nicht geeignet angesehen, da Progressionsereignisse aus der Systemorganklasse Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) bereits in der Kategorie Morbidität über Rezidive abgebildet sind und eine zusätzliche Berücksichtigung der Ereignisse den Endpunkt SUE zugunsten von Olaparib verzerren würde. Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer infolgedessen eine Auswertung zum Endpunkt SUE nachgereicht, bei der die Systemorganklasse Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) nicht berücksichtigt wurde. Diese Auswertung wird als geeignet erachtet und für die vorliegende Bewertung herangezogen. Es zeigt sich dabei kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE</i>

überwiegende Mehrheit der UE war mild bis moderat. Im Median dauerten diese UE weniger als zwei Monate (Median Olaparib: 1,25 Monate; Median Placebo: 0,76 Monate) (Tabelle 1). Beim Vergleich der UE PT Übelkeit und PT Erbrechen mit der patientenberichteten Symptomatik anhand der EORTC-QLQ-C30 Skala Übelkeit und Erbrechen zeigten sich jeweils Nachteile unter Olaparib. Es handelt sich dabei um voneinander abhängige Signale, die auf dieselbe Ursache zurückzuführen sind. Eine sachgerechte Bewertung berücksichtigt jedoch, dass sowohl Symptomatik als auch UE dabei eine gemeinsame Ursache nur unterschiedlich abbilden. Daher sollte keine Doppelzählung in der Bewertung erfolgen. <i>Einordnung der UE, die zum Therapieabbruch führten</i> In der Studie OlympiA brachen 98 von 911 Patient:innen die Studienbehandlung mit Olaparib aufgrund von UE ab. Im Vergleich zu anderen onkologischen Therapien zeigten sich geringe Abbruchraten mit 10,8% unter Olaparib beziehungsweise 4,7% unter Placebo. Betrachtet man die relativ gesehen häufigsten Gründen für den Therapieabbruch, so sind dies die drei bekannten Nebenwirkungen von Olaparib: Übelkeit (2,2%), Anämie (1,8%) und Ermüdung (1,6%). Diese als gering zu betrachtenden Abbruchraten wurden im Rahmen dieser Studie aufgenommen. Es ist allerdings davon auszugehen, dass sich nach Kenntnis der Wirksamkeitsvorteile (insbesondere Gesamtüberleben) die Abbruchraten bei bekannten und gut handhabbaren UE in der Praxis noch weiter verringern könnten [8]. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Die typischen unerwünschten Ereignisse (Anämie, Ermüdung, Übelkeit und Erbrechen) traten in der Studie OlympiA in den ersten Monaten der Behandlung auf und waren von kurzer Dauer. Trotz	Für die Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten. <i>Spezifische unerwünschte Ereignisse</i> Im Detail zeigt sich für die spezifischen UEs MDS und AML (SMQ + PT-Liste, UE) und Pneumonitis (SMQ, UE) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die spezifischen UEs Ermüdung (PT, UE), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE), Dysgeusie (PT, UE), Appetit vermindert (PT, UE), Anämie (PT, SUE) und Untersuchungen (SOC, schweres UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten. Zusammenfassend lässt sich aufgrund der Nachteile bei den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE insgesamt ein relevanter Nachteil bei den Nebenwirkungen für die Behandlung mit Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten feststellen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse liegen im Detail Nachteile von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten vor.
---	---

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Unterschiede in den Sicherheitsendpunkten blieb die patientenberichtete Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität annähernd konstant ebenso gut bewertet wie im Placebo-Arm. Die unter Olaparib erzielte deutliche und klinisch relevante Verbesserung in allen Wirksamkeitsendpunkten wird durch die Ergebnisse zur Sicherheit nicht infrage gestellt.	
S. 32, Z. 20 ff S. 48, Z. 6-8 S. 58 Tabelle 21	Ergänzende Informationen zu den Ergebnissen für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) <u>IQWiG Nutzenbewertung</u> Die Auswertungen der SUE finden in der Nutzenbewertung des IQWiG keine Berücksichtigung. Das IQWiG begründet dies damit, dass unter den SUE auch die Ereignisse der Systemorganklasse (SOC) gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) eingingen, die bereits über den Endpunkt Rezidive abgebildet seien. <u>Position von AstraZeneca</u> Die SUE wurden in einer Sensitivitätsanalyse gemäß der vom IQWiG vorgeschlagenen Operationalisierung ohne Berücksichtigung der	<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</i> Im Dossier wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Auswertungen zum Endpunkt SUE vorgelegt, in die zu einem relevanten Anteil Progressionsereignisse aus der Systemorganklasse Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) eingingen. Diese Auswertung wurde vom IQWiG in der Dossierbewertung als nicht geeignet angesehen, da Progressionsereignisse aus der Systemorganklasse Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) bereits in der Kategorie Morbidität über Rezidive abgebildet sind und eine zusätzliche Berücksichtigung der Ereignisse den Endpunkt SUE zugunsten von Olaparib verzerren würde. Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer infolgedessen eine Auswertung zum Endpunkt SUE

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	SOC gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) dargestellt. Sowohl die Analyse der SUE, wie im Dossier dargestellt, als auch die Sensitivitätsanalyse zu den SUE zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede (RR [95%-KI]: 1,28 [0,92; 1,79]; p=0,1370) zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 2). Des Weiteren wurden Auswertungen für die spezifischen UE mit Nachbeobachtungsdauern bis zum Studienende oder Tod dargestellt (Tabelle 3). Die im Dossier vorgelegten und hier ergänzten Daten zu den spezifischen UE sind vergleichbar und haben somit keinen Einfluss auf die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Für den Endpunkt SUE liegen verwertbare Daten vor. In den Ergebnissen der SUE nach Darstellung im Dossier sowie in der Sensitivitätsanalyse liegt jeweils kein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens von SUE im Vergleich zur zVT vor. Ein	nachgereicht, bei der die Systemorganklasse Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) nicht berücksichtigt wurde. Diese Auswertung wird als geeignet erachtet und für die vorliegende Bewertung herangezogen. Es zeigt sich dabei kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusatznutzen oder ein höherer Schaden für Olaparib im Vergleich zur zVT beobachtendes Abwarten ist nicht belegt.	

Anhang – Zusatzanalysen

Tabelle 1: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis, Anzahl der Patient:innen mit Auflösung und Dauer des Ereignisses aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [9]

OlympiA-Studie	Schwere UE		Ermüdung		SOC GI		Anämie		SUE Anämie	
	Olaparib (N=911)	Placebo (N=904)	Olaparib (N=911)	Placebo (N=904)	Olaparib (N=911)	Placebo (N=904)	Olaparib (N=911)	Placebo (N=904)	Olaparib (N=911)	Placebo (N=904)
Anzahl Patient:innen mit Ereignis (%)	170 (18,7)	82 (9,1)	366 (40,2)	246 (27,2)	654 (71,8)	430 (47,6)	215 (23,6)	35 (3,9)	15 (1,6)	1 (0,1)
Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate)	2,74	2,83	0,51	0,72	0,13	0,56	1,87	2,56	2,76	12,09
Anzahl Patient:innen mit der Auflösung des ersten Ereignisses (%) ¹	154 (16,9)	73 (8,1)	306 (33,6)	183 (20,2)	631 (69,3)	402 (44,5)	204 (22,4)	30 (3,3)	15 (1,6)	1 (0,1)
Mediane Dauer des ersten Ereignisses (Monate)	0,76	0,51	3,63	4,65	1,25	0,76	2,33	1,18	1,22	0,79
¹ : Alle anhaltenden UE/SUE und alle neuen UE/SUE, die während des 30-tägigen Nachbeobachtungszeitraums nach der letzten Dosis des Studienmedikaments identifiziert werden, müssen bis zur Klärung weiterverfolgt werden, es sei denn, der Prüfarzt hält eine Klärung des Ereignisses für unwahrscheinlich oder die/der Patientin/Patient steht zur Nachbeobachtung oder in der Nachbeobachtung zum Gesamtüberleben nicht mehr zur Verfügung. Datenschnitt: 12.07.2021; Analyse-Set: Safety-Analysis-Set GI: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, N: Anzahl Patient:innen in der Analyse, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>), SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis										

Tabelle 2: Ergebnisse für schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [9]

OlympiA-Studie Endpunkt	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert ^a RR [95 %-KI]; p-Wert ^a RD [95 %-KI]; p-Wert ^a
SUE	911	79 (8,7)	904	78 (8,6)	1,01 [0,72; 1,40]; 0,9737 1,01 [0,74; 1,36]; 0,9737 0,00 [-0,03; 0,03]; 0,9737
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen) (schwerwiegende)	911	5 (0,6)	904	20 (2,2)	0,24 [0,08; 0,61]; 0,0017 0,25 [0,08; 0,61]; 0,0017 -0,02 [-0,03; -0,01]; 0,0017
Sensitivitätsanalyse SUE ohne SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen)	911	75 (8,2)	904	58 (6,4)	1,31 [0,92; 1,87]; 0,1370 1,28 [0,92; 1,79]; 0,1370 0,02 [-0,01; 0,04]; 0,1370
Datenschnitt: 12.07.2021; Analyse-Set: Safety-Analysis-Set a: Das OR, RR und RD für die Ereignisraten beruht auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell. Für OR wurde der „<i>penalized likelihood</i>“ Ansatz nach Firth verwendet, falls das Modell nicht konvergierte oder es weniger als fünf Ereignisse insgesamt gab. Für ein nicht konvergierendes oder wegen Problemen mit der Hesse-Matrix Warnungen erzeugendes Log-binomiales-Modell wurden die RR mittels modifizierter Poisson-Regression berechnet. Weiterhin wurde für die RR eine Nullzellenkorrektur durchgeführt (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel). KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patient:innen in der Analyse, n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis, OR: Odds Ratio, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: Versus					

Tabelle 3: Ergebnisse für UESI unabhängig vom Schweregrad (Nachbeobachtungsdauer bis zum Tod oder Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [9]

OlympiA-Studie Endpunkt	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert ^a RR [95 %-KI]; p-Wert ^a RD [95 %-KI]; p-Wert ^a
MDS/AML	911	2 (0,2)	904	2 (0,2)	0,99 [0,15; 6,43]; 0,9931 0,99 [0,12; 8,25]; 0,9938 -0,00 [-0,01; 0,01]; 0,9938
Neue primäre Malignität (ausgenommen MDS/AML)	911	23 (2,5)	904	43 (4,8)	0,52 [0,31; 0,86]; 0,0105 0,53 [0,32; 0,86]; 0,0105 -0,02 [-0,04; -0,01]; 0,0105
Pneumonitis	911	9 (1,0)	904	12 (1,3)	0,74 [0,30; 1,76]; 0,4982 0,74 [0,31; 1,75]; 0,4982 -0,00 [-0,01; 0,01]; 0,4982
Datenschnitt: 12.07.2021; Analyse-Set: Safety-Analysis-Set a: Das OR, RR und RD für die Ereignisraten beruht auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell. Für OR wurde der „penalized likelihood“ Ansatz nach Firth verwendet, falls das Modell nicht konvergierte oder es weniger als fünf Ereignisse insgesamt gab. Für ein nicht konvergierendes oder wegen Problemen mit der Hesse-Matrix Warnungen erzeugendes Log-binomiales-Modell wurden die RR mittels modifizierter Poisson-Regression berechnet. Weiterhin wurde für die RR eine Nullzellenkorrektur durchgeführt (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel). AML: Akute myeloische Leukämie, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patient:innen in der Analyse, n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis, MDS: Myelodysplastisches Syndrom, OR: Odds Ratio, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: Versus					

Literaturverzeichnis

1. AstraZeneca. Fachinformation. Lynparza® 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: Dezember. 2022.
2. Haffty BG, Fischer D, Beinfeld M, McKhann C. Prognosis following local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21(2):293-8.
3. Holleczer B, Stegmaier C, Radosa JC, Solomayer EF, Brenner H. Risk of loco-regional recurrence and distant metastases of patients with invasive breast cancer up to ten years after diagnosis - results from a registry-based study from Germany. *BMC Cancer.* 2019;19(1):520.
4. Taran F-A, Fasching P, Volz B, Huober J, Overkamp F, Kolberg H, et al. Overall survival of metastatic breast cancer patients – data from the PRAEGNANT breast cancer registry. *Cancer Research.* 2018;78(4_Supplement):P5-21-09-P5-21-09.
5. Minton O, Stone P. How common is fatigue in disease-free breast cancer survivors? A systematic review of the literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;112(1):5-13.
6. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Bernards C, Rowland JH, Meyerowitz BE, et al. Fatigue in long-term breast carcinoma survivors: a longitudinal investigation. *Cancer.* 2006;106(4):751-8.
7. Wang XS, Woodruff JF. Cancer-related and treatment-related fatigue. *Gynecol Oncol.* 2015;136(3):446-52.
8. Hershman DL, Kushi LH, Shao T, Buono D, Kershbaum A, Tsai WY, et al. Early discontinuation and nonadherence to adjuvant hormonal therapy in a cohort of 8,769 early-stage breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4120-8.
9. AstraZeneca. Zusatzauswertungen für die Stellungnahme. Studie OlympiA. 2022.

5.2 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	22. Dezember 2022
Stellungnahme zu	Olaparib / Lynparza®
Stellungnahme von	<i>MSD Sharpe & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharpe & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anmerkung: Laut dem pharmazeutischen Unternehmer (pU) besteht bei Patient:innen mit frühem HER2-negativem Mammakarzinom ein hoher therapeutischer Bedarf an neuen, zielgerichteten Therapieoptionen. MSD stimmt zu, dass für Patient:innen mit frühem HER-2 negativen Mammakarzinom neben Pembrolizumab im perioperativen Setting (triple-negativen Mammakarzinom, TNBC) weitere effektive adjuvante Behandlungsmethoden benötigt werden, um die Heilungs- und Überlebenschancen der Betroffenen weiter zu erhöhen.	Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Siehe zudem die weiteren Ausführungen zu den spezifischen Aspekten.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharpe & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 28 Z. 13 ff.	Anmerkung: Das IQWiG verweist auf eine Unsicherheit hinsichtlich der vorgelegten Patientenpopulation und eine Diskrepanz zwischen Zulassung und einzelnen Leitlinienempfehlungen der (neo)-adjuvanten Chemotherapie. Vorgeschlagene Änderung: MSD stimmt der Argumentation des pU zu, dass die neoadjuvante Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie beim TNBC laut den deutschen Leitlinien und Empfehlungen der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologischer Onkologie (AGO) zum Therapiestandard gehört (1).	Im Rahmen der (neo)adjuvanten Chemotherapie wurde bei 26,4 % der Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit Platinsubstanzen durchgeführt. Platinsubstanzen sind für die (neo)adjuvante Therapie des Mammakarzinoms nicht zugelassen. Die Therapie mit Platinsubstanzen ist jedoch zum Teil in den Leitlinien abgebildet. Darüber hinaus fand die Behandlung mit Platinsubstanzen vor der Randomisierung statt und durch die zusätzlich durchgeführte Stratifizierung nach diesem Kriterium besteht eine ausgewogene Verteilung zwischen den Behandlungsarmen. Der Sachverhalt bleibt daher ohne Konsequenz für die vorliegende Bewertung.
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome - Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie. 2022. Verfügbar unter https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2022/Einzeldateien/AGO_2022D_12_Neoadjuvante_systemische_Therapie.pdf. [Zugriff am: 20.12.2022].

5.3 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	12. Dezember 2022
Stellungnahme zu	Olaparib (Lynparza)
Stellungnahme von	<i>GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 01. Dezember 2022 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Olaparib 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. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) äußert sich zu der IQWiG-Bewertung von Olaparib als pharmazeutischer Unternehmer, der mittelbar durch die in der Beurteilung getroffenen Feststellungen betroffen ist. GSK hat mit Niraparib ebenfalls einen Wirkstoff in der Pipeline, der für die Behandlung des HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium zugelassen werden soll.	Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Siehe zudem die weiteren Ausführungen zu den spezifischen Aspekten.
Auf S. 5 der Nutzenbewertung stellt das IQWiG fest: Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen „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	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.“ GSK befürwortet die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen in allen Dossierbewertungen. Aus Sicht von GSK unterliegen im vorliegenden Fall, aufgrund des Fehlens von Rückmeldungen aus Patientensicht, vor allem zu patientenrelevanten Endpunkten, einem zumindest „nicht-quantifizierbaren“ Verzerrungspotential.	
Auf S. 18 der Nutzenbewertung stellt das IQWiG fest: Vorgelegte Patientenpopulation „In Übereinstimmung mit dem pU wird die Gesamtpopulation der Studie OlympiA als relevant erachtet und für die Nutzenbewertung herangezogen.“ Diese betrachtet Patientinnen und Patienten mit Keimbahn-BRCA1- oder -BRCA2-mutiertem, HER2-negativem Mammakarzinom als eine Gruppe, ohne Unterscheidung nach Hormonrezeptorstatus (ER- und / oder PgR-positiv und HER2-negativ vs. dreifach negativer Brustkrebs (TNBC)). GSK folgt dem Vorgehen des pU und IQWiG bedingt. Wie im Dossier des pU dargestellt, haben dreifach negative Tumoren den bei Mammakarzinomen aggressivsten klinischen Verlauf. In der für die Nutzenbewertung herangezogene Studie OlympiA ist der Anteil an Patientinnen und Patienten mit TNBC erheblich größer als der Anteil an	Für den Nachweis eines Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der noch laufenden, doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie OlympiA vorgelegt, in der Olaparib mit Placebo verglichen wird. In die Studie eingeschlossen wurden Erwachsene 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. 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

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patientinnen und Patienten mit ER- und / oder PgR-positiv und HER2-negativem Mammakarzinom. Es bleibt ungeklärt, ob der prognostische Effekt einer BRCA1/2-Mutation über den des Hormonrezeptorstatus überwiegt oder ob es sich hier um eine Verzerrung handelt.	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. Insgesamt wurden 1836 Patientinnen und Patienten in die Studie 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 hormon-rezeptorpositivem Mammakarzinom in der Studie OlympiA eine endokrine Therapie erhielten.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG)

Datum	13. Dezember 2022
Stellungnahme zu	Olaparib
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Stellungnahme zu Olaparib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Im Namen der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. geben wir zur Dossierbewertung A22-89 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nach kritischer Diskussion folgende Stellungnahme ab: In der systemischen Therapie der Patientin bzw. des Patienten mit einem Mammakarzinom werden neben einer Chemotherapie aufgrund des zumeist günstigeren Nebenwirkungsprofils Medikamente eingesetzt, die Zielstrukturen auf den Mammakarzinomzellen attackieren [1–3]. Neben den Hormonrezeptoren (HR) und dem	Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Siehe zudem die weiteren Ausführungen zu den spezifischen Aspekten.

Stellungnehmer: DGGG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2) hat sich eine defekte DNA-Reparatur als aussichtreiches Ziel für eine individualisierte Behandlung etabliert. In diesem Kontext sind Malignome mit einer Mutation im Breast Cancer-1 (BRCA1) oder BRCA2-Gen besonders klinisch relevant [4]. Diese Keimbahnmutationen treten bei ca. 5% aller Mammakarzinome (unabhängig von der Familienanamnese) und ca. 20% aller Ovarialkarzinom auf und sind die am häufigsten vorkommenden Mutationen, die mit einem hereditären Mamma- bzw. Ovarialkarzinom assoziiert sind [5, 6]. Darüber hinaus lassen sich in ca. 5-10% der Fälle auch somatische Mutationen in beiden Genen nachweisen. Phänotypisch führen Mutationen in BRCA1 gehäuft zu triple-negativen Mammakarzinomen (TNBC) während BRCA2 mutierte Tumore häufiger HR-positiv sind [7, 8]. Darüber hinaus spielen genetische Alterationen in vielen weiteren Genen zu einem Defekt der DNA-Reparatur (Homologe Rekombinationsdefizienz, HRD). Die Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP) spielt eine wesentliche Rolle bei der Reparatur von DNA Einzelstrangbrüchen durch eine Basen-	

Stellungnehmer: DGGG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Exzisionsreparatur [9]. PARP-Inhibitoren (PARPi), wie Olaparib, hemmen diesen Reparaturmechanismus und führen zu einer Akkumulation von DNA Einzelstrangbrüchen und dadurch zu DNA Doppelstrangbrüchen an der Replikationsgabel [10, 11]. Bei Tumoren, die einen Defekt in der homologen Rekombination, die zur fehlerfreien Reparatur von DNA Doppelstrangbrüchen dient, aufweisen, führt dieses zur sogenannten synthetischen Letalität [12]. Durch die Blockade dieser beiden Reparaturmechanismen können die Tumorzellen DNA Schäden nicht mehr effizient reparieren und leiten den Zelluntergang (Apoptose) ein. Diese „Achillesferse“ ist insbesondere bei Defekten in der homologen Rekombination durch eine Mutation im BRCA1 oder BRCA2 Gen relevant. Dementsprechend stuft die Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. Mutationen in diesen beiden Genen sowohl für die Diagnostik als auch Therapie als klinisch relevant ein. Beim fortgeschrittenen Mammakarzinom mit einer Keimbahnmutation im BRCA1 oder BRCA2 Gen (gBRCAm) verlängern die PARP-Inhibitoren	

Stellungnehmer: DGGG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Olaparib (8,0 vs. 4,2 Monate; Hazard Ratio [HR] 0,58) und Talazoparib (8,6 vs. 5,6 Monate; HR 0,54) im Vergleich zur Chemotherapie das progressionsfreie Überleben (PFS) statistisch signifikant und klinisch bedeutsam – dies bei einer besseren Lebensqualität als unter Chemotherapie [13, 14]. Für Olaparib wurde auch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) um 7,9 Monate (HR 0,51) bei Patientinnen, die in der ersten Therapielinie behandelt worden waren, nachgewiesen [15]. Diese ermutigenden Resultate führten zur Untersuchung von Olaparib als adjuvante Therapie bei gBRCAm-Patientinnen mit frühem Mammakarzinom. In der doppelblinden, randomisierten Phase-III-Studie OlympiA wurden 1.836 Patientinnen mit einem HER2-negativen Brustkrebs im Frühstadium mit pathogenen oder wahrscheinlich pathogenen BRCA1- oder BRCA2-Keimbahnvarianten und klinisch-pathologischen Hochrisikofaktoren, die eine lokale Behandlung und eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie erhalten hatten, zwischen einer Standardtherapie plus einer einjährigen oralen Olaparib- oder	

Stellungnehmer: DGGG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Placebogabe randomisiert [16]. Bei einer vordefinierten ereignisgesteuerten Zwischenanalyse mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 2,5 Jahren betrug das 3-Jahres-Überleben ohne invasive Erkrankung 85,9 % in der Olaparib-Gruppe und 77,1 % in der Placebo-Gruppe (Hazard Ratio [HR] 0,58; 95 % Konfidenzintervall [KI] 0,41 - 0,82; $P < 0,001$). Das krankheitsfreie 3-Jahres-Überleben (DFS) betrug 87,5 % in der Olaparib-Gruppe und 80,4 % in der Placebo-Gruppe (HR 0,57; 95 % KI 0,39 - 0,83; $P < 0,001$). Die Sicherheitsdaten stimmten mit den bekannten Nebenwirkungen von Olaparib überein; es gab keine übermäßigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse oder unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse und insbesondere kein Anhalt für irreversible Toxizitäten. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 3,5 Jahren zeigte die zweite Interimsanalyse des Gesamtüberlebens (OS) eine signifikante Verbesserung in der Olaparib-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe (HR 0,68; 95 % KI 0,47-0,97; $P = 0,009$) [17]. Das 4-Jahres-OS betrug 89,8 % in der Olaparib-Gruppe und 86,4 % in der Placebo-Gruppe. Das	

Stellungnehmer: DGGG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
4-Jahres invasiv-erkrankungsfreie Überleben (IDFS) der Olaparib-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe betrug 82,7 % gegenüber 75,4 % und das 4-Jahres fernmetastasen-freie Überleben (DDFS) 86,5 % gegenüber 79,1 %. Subgruppenanalysen für OS, IDFS und DDFS zeigten einen Nutzen in allen wesentlichen Untergruppen. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale festgestellt, einschließlich keiner neuen Fälle von akuter myeloischer Leukämie oder myelodysplastischem Syndrom. Das begrüßenswerte Ziel des vorliegenden Berichts des IQWiG 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 BRCA-1/-2-mutiertem, HER2-negativem Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko und vorheriger Behandlung mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: 1) Fragestellung <i>Das IQWiG nennt als Ziel die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib bei Mammakarzinompatientinnen im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko und vorheriger Behandlung mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie, die eine Keimbahn-BRCA-1 oder -2 Mutation haben, im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie (s. Tabelle 2 Dossierbewertung A22-89):</i> 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-	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. Wir begrüßen die gewählte Fragestellung und die vom IQWiG genannten zweckmäßigen Vergleichstherapie des beobachtenden Abwartens, die sich auch in internationalen und nationalen Leitlinien und Empfehlungen finden [1–3]. Vorgeschlagene Änderung: Keine Änderung	
	Anmerkung: 2) Studienpool und Studiendesign <i>Das IQWiG zieht für die Fragestellung die OlympiA-Studie heran, spricht allerdings Unsicherheiten aufgrund des Einsatzes von</i>	<u>Vorbehandlung mit Platinsubstanzen</u> Im Rahmen der (neo)adjuvanten Chemotherapie wurde bei 26,4 % der Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit Platinsubstanzen durchgeführt. Platinsubstanzen sind für die (neo)adjuvante Therapie des Mammakarzinoms nicht zugelassen. Die Therapie mit Platinsubstanzen ist jedoch zum Teil in den Leitlinien abgebildet. Darüber hinaus fand die Behandlung mit Platinsubstanzen vor der Randomisierung statt und durch die

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Platinsubstanzen in der neoadjuvanten Therapie sowie bei der leitliniengerechten Durchführung der Nachsorge an.</i> 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	zusätzlich durchgeführte Stratifizierung nach diesem Kriterium besteht eine ausgewogene Verteilung zwischen den Behandlungsarmen. Der Sachverhalt bleibt daher ohne Konsequenz für die vorliegende Bewertung. <u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u> 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 im Placebo-Arm durchgeführten Untersuchungen bilden allerdings die Leitlinienempfehlungen für Patientinnen und Patientinnen in der vorliegenden Therapiesituation nicht vollständig ab. Insgesamt wurden die Patientinnen und Patienten in der Studie OlympiA jedoch engmaschig und gezielt zur Erfassung von Rezidiven untersucht, sodass das Untersuchungsregime insgesamt als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten angesehen wird.

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 hohen 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	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	erhalten. Aus den Angaben im Studienbericht geht hervor, dass ca. 90 % der Patientinnen und Patienten mit hormon-rezeptorpositivem 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	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patentinnen mit bilateraler Mastektomie und Männern nur im Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers. 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. Wenn eine Chemotherapie beim frühen Mammakarzinom indiziert ist, sollte diese nach Möglichkeit neoadjuvant, also vor der Operation, appliziert werden. Bei TNBC wird ungeachtet des BRCA-Mutationsstatus in den aktuellen Empfehlungen der AGO e.V. der Zusatz von Platinsubstanzen zur Chemotherapie empfohlen, da ein signifikanter Vorteil hinsichtlich pathologischer Komplettremissionen (pCR), DFS und OS besteht [2]. Auch gemäß	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der ASCO Guideline und den Empfehlungen der European Society for Clinical Oncology (ESMO) kann Carboplatin neoadjuvant Patientinnen mit einem TNBC angeboten werden [18, 19]. Die in der Studie durchgeführte Nachsorge entspricht im Wesentlichen nationalen und internationalen Standards [2, 3, 20]. Daher können die vom IQWiG angesprochenen Unsicherheiten bezüglich Platingabe und Nachsorge nicht nachvollzogen werden. Vorgeschlagene Änderung: Keine Unsicherheit bezüglich Platingabe und Nachsorge	
	Anmerkung: 3) Verzerrungspotential <i>Das IQWiG sieht ein niedriges endpunktübergreifendes Verzerrungspotential, stuft allerdings das endpunktspezifische</i>	<u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> Bei der zugrundeliegenden Studie OlympiA handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotential für die Studie OlympiA wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Stellungnehmer: DG GG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Verzerrungspotential für Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität als hoch ein.</i> 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. Das vom IQWiG gesehene hohe endpunktspezifische Verzerrungspotential für Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität kann nicht nachvollzogen werden.	Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben und Rezidive, sowie zu allen Endpunkten in der Kategorie Nebenwirkungen wird als niedrig eingestuft. In der Gesamtbetrachtung wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Kein relevantes Verzerrungspotential	
	Anmerkung: 4) Ergebnisse A. 4.1. Mortalität <i>Das IQWiG sieht einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.</i> Ergebnisse Mortalität <i>Gesamtüberleben</i> 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.	Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten. Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Behandlungsgruppen noch nicht erreicht.

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 3,5 Jahren zeigte die zweite Interimanalyse des Gesamtüberlebens (OS) eine signifikante Verbesserung in der Olaparib-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe (HR 0,68; 95 % KI 0,47-0,97; P = 0,009) [17]. Das 4-Jahres-OS betrug 89,8 % in der Olaparib-Gruppe und 86,4 % in der Placebo-Gruppe. Das 4-Jahres invasiv-erkrankungsfreie Überleben (IDFS) der Olaparib-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe betrug 82,7 % gegenüber 75,4 % und das 4-Jahres fernmetastasenfreie Überleben (DDFS) 86,5 % gegenüber 79,1 %. Subgruppenanalysen für OS, IDFS und DDFS zeigten einen Nutzen in allen wichtigen Untergruppen. Vorgeschlagene Änderung: Keine Änderung	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: 4.2. Morbidität <i>Das IQWiG sieht für den Endpunkt Rezidive einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (Symptomatik) sowie für den Endpunkt schwere UEs wird ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Olaparib gesehen. Das IQWiG sieht für den Endpunkt Abbruch wegen UEs sowie 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 jeweils einen statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib gegenüber Placebo.</i>	In der Kategorie Morbidität zeigt sich hinsichtlich der Rezidive, operationalisiert als Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib im Vergleich zum beobachtenden Abwarten. Die Vermeidung von Rezidiven stellt in der vorliegenden kurativen Therapiesituation ein essentielles Therapieziel dar. Diesbezüglich zeigt sich ein relevanter Vorteil für Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten. Hinsichtlich der patientenberichteten Symptomatik liegen insgesamt keine bewertungsrelevanten Unterschiede vor. In der Kategorie Lebensqualität zeigen sich keine Vor- oder Nachteile von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten. Bei den Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Nachteile von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten bei den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE sowie im Detail bei spezifischen unerwünschten Ereignissen.

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Dadurch ergeben sich nach IQWiG Einschätzung Hinweise auf einen höheren Schaden von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.</i> 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. <i>Symptomatik, erhoben anhand des EORTC QLQ-C30</i> 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].	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. <i>Symptomatik, erhoben anhand des FACIT-Fatigue</i> 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. <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des EORTC QLQ-C30</i> 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.	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)</i> 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. <i>Schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)</i> 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. <i>Abbruch wegen UEs</i> 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. <i>Spezifische UEs</i>	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Myelodysplastisches Syndrom (MDS) und akute myeloische Leukämie (AML) (standardisierte MedDRA-Abfrage [SMQ] + bevorzugter Begriff[PT]-Liste, UE)</i> 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. <i>Pneumonitis (SMQ, UE)</i> 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. <i>Ermüdung (PT, UE), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Systemorganklasse [SOC], UE), Dysgeusie (PT, UE), Appetit vermindert (PT, UE), Anämie (PT, SUE), Untersuchungen (SOC, schweres UE)</i> 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	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. Bezüglich der Einschätzung der unerwünschten Ereignisse teilen wir die Einschätzung des IQWiG. Allerdings lassen sich Nebenwirkungen, wie Anämie oder Leukozytopenie, sowie Übelkeit und Erbrechen, durch adäquate supportive Therapiemaßnahmen gut behandeln [3, 21]. Da dies klassische Nebenwirkungen sind, sind die entsprechenden supportiven Maßnahmen gut etabliert und allseits bekannt. Zusätzlich zeigte sich in der metastasierten Erkrankungssituation auch bei längerer Exposition kein Hinweis auf eine kumulative Toxizität von Olaparib [15].	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wir teilen die Einschätzung des IQWiG bezüglich der Unterschiede in der Symptomatik zwischen beiden Studienarmen, sehen diese allerdings transient und gut therapierbar bzw. durch ein adäquates supportives Management vermeidbar. Zudem ist zu berücksichtigen, dass es sich nicht um irreversible Nebenwirkungen handelt, die in einem klinisch sehr günstigem Verhältniss zum kurativen Potential des Medikaments im untersuchten Patientinnenkollektiv stehen. Vorgeschlagene Änderung: Realistische Abwägung zwischen transienten Nebenwirkungen und realem Überlebensvorteil	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: 5) Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens <i>Das IQWiG sieht für den Endpunkt Gesamtüberleben und den Endpunkt Rezidive jeweils ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Daneben liegen allerdings auch negative Effekte bei bei nicht schwerwiegenden/ nicht schweren Symptomen sowie bei Nebenwirkungen, so dass das IQWiG insgesamt einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Olaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendem Abwarten konstatiert.</i> 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.	In der Gesamtbetrachtung stehen somit den Vorteilen – Verbesserung im Gesamtüberleben und Vermeidung von Rezidiven – Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile bei den Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet. Insgesamt überwiegen die Vorteile die Nachteile, womit ein Zusatznutzen festzustellen ist. Für die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist insbesondere der vorliegende Effekt hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven leitend. Unter Berücksichtigung der Rezidivraten in beiden Behandlungsgruppen und der absoluten Differenz in den Rezidivraten gelangt der G-BA zu der Beurteilung, dass in der Gesamtbewertung im vorliegenden Fall nicht mit hinreichender Sicherheit von dem Ausmaß eines beträchtlichen Zusatznutzens ausgegangen werden kann. Somit wird für Olaparib ein geringer Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. Wie oben ausgeführt sehen wir - ebenso wie das IQWiG - bezüglich des Gesamtüberlebens und der Rezidive Hinweise für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die vom IQWiG gesehenen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden können wir <i>in praxi</i> nur eingeschränkt nachvollziehen, da die aufgeführten unerwünschten Wirkungen vorübergehend und gut zu behandeln sind. Die hier beschriebenen Symptome liegen im üblichen Bereich von	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	therapiebedingten Nebenwirkungen, die ärztlicherseits effektiv behandelt werden können und stehen in keinem Verhältnis zum erreichten Gesamtüberleben der Studie [3, 21]. Die klinische Erfahrung zeigt, dass vorübergehende unerwünschte Wirkungen in diesem Ausmaß von erkrankten Frauen in einer kurativen Situation akzeptiert werden, da für sie die Verhinderung eines Rezidivs bzw. Verbesserung des Überlebens entscheidend sind. Daher teilen wir die in Tabelle 3 der Dossierbewertung A22-89 dargestellte Einschätzung des IQWiG nicht und sehen einen beträchtlichen Zusatznutzen bei Patientinnen mit einem frühen HER2-negativen Mammakarzinom und einer BRCA-1/2 Mutation in der Keimbahn. Insbesondere muss berücksichtigt werden, dass wir es hier mit einer kurativen Behandlungssituation zu tun haben. Das kurative Potential zum Zeitpunkt der Primärdiagnose komplett	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	auszuschöpfen, liegt in der Verantwortung der primär behandelnden ÄrztInnen und des Gesundheitssystems, das Ihnen die Instrumente hierfür zur Verfügung stellt. Eine Verrechnung von transienten Nebenwirkungen, für die ein adäquates Nebenwirkungsmanagement existiert, mit einem verbesserten Überleben, erscheint aus unserer Sicht nicht adäquat – schließlich bedeutet der Todesfall ein dramatisches Ereignis, welches durch den Einsatz der zielgerichteten Therapie Olaparib bei Vorliegen der entsprechenden Mutation vermeiden lässt – dieses im klinisch bedeutsamen Ausmaß. Nach kritischer Diskussion und Abwägen von Nutzen und Risiken sehen wir daher einen beträchtlichen Zusatznutzen für Olaparib bei Patientinnen mit einem frühen HER2-negativen Mammakarzinom mit BRCA1/2 Mutationen in der Keimbahn.	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Beträchtlicher Zusatznutzen für Olaparib bei Patientinnen mit einem frühen HER2-negativen Mammakarzinom mit BRCA1/2 Mutationen in der Keimbahn.	

Literatur

1. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, Senn HJ, Winer EP, Gnant M (2021 Oct) Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021, Bd 10, England
2. Ditsch N, Wöcke A, Untch M et al (2022) AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2022. *Breast Care (Basel)* 17(4):403–420. doi:10.1159/000524879
3. Onkologie L S3-Leitlinie Mammakarzinom
4. Farmer H, McCabe N, Lord CJ, Tutt ANJ, Johnson DA, Richardson TB, Santarosa M, Dillon KJ, Hickson I, Knights C, Martin NMB, Jackson SP, Smith GCM, Ashworth A (2005) Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 434(7035):917–921. doi:10.1038/nature03445
5. Harter P, Hauke J, Heitz F et al (2017) Prevalence of deleterious germline variants in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian cancer patients (AGO-TR-1). *PLoS One* 12(10):e0186043. doi:10.1371/journal.pone.0186043
6. Malone KE, Daling JR, Doody DR, Hsu L, Bernstein L, Coates RJ, Marchbanks PA, Simon MS, McDonald JA, Norman SA, Strom BL, Burkman RT, Ursin G, Deapen D, Weiss LK, Folger S, Madeoy JJ, Friedrichsen DM, Suter NM, Humphrey MC, Spirtas R, Ostrander EA (2006) Prevalence and predictors of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of breast cancer in white and black American women ages 35 to 64 years. *Cancer Res* 66(16):8297–8308. doi:10.1158/0008-5472.CAN-06-0503
7. Atchley DP, Albarracin CT, Lopez A, Valero V, Amos CI, Gonzalez-Angulo AM, Hortobagyi GN, Arun BK (2008) Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 26(26):4282–4288. doi:10.1200/JCO.2008.16.6231
8. Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL et al (2012) Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 21(1):134–147. doi:10.1158/1055-9965.EPI-11-0775
9. Dantzer F, La Rubia G de, Menissier-De Murcia J, Hostomsky Z, Murcia G de, Schreiber V (2000) Base excision repair is impaired in mammalian cells lacking Poly(ADP-ribose) polymerase-1. *Biochemistry* 39(25):7559–7569
10. Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, Parker KM, Flower D, Lopez E, Kyle S, Meuth M, Curtin NJ, Helleday T (2005) Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature* 434(7035):913–917. doi:10.1038/nature03443
11. McCabe N, Turner NC, Lord CJ, Kluzek K, Bialkowska A, Swift S, Giavara S, O'Connor MJ, Tutt AN, Zdzienicka MZ, Smith GCM, Ashworth A (2006) Deficiency in the repair of DNA damage by homologous recombination and sensitivity to poly(ADP-ribose) polymerase inhibition. *Cancer Res* 66(16):8109–8115. doi:10.1158/0008-5472.CAN-06-0140
12. Ashworth A (2008) A synthetic lethal therapeutic approach: poly(ADP) ribose polymerase inhibitors for the treatment of cancers deficient in DNA double-strand break repair. *J Clin Oncol* 26(22):3785–3790. doi:10.1200/JCO.2008.16.0812

13. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Goncalves A, Lee K-H, Fehrenbacher L, Yerushalmi R, Mina LA, Martin M, Roche H, Im Y-H, Quek RGW, Markova D, Tudor IC, Hannah AL, Eiermann W, Blum JL (2018) Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. doi:10.1056/NEJMoa1802905
14. Robson M, Im S-A, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Delaloge S, Li W, Tung N, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Conte P (2017) Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 377(6):523–533. doi:10.1056/NEJMoa1706450
15. Robson ME, Tung N, Conte P, Im S-A, Senkus E, Xu B, Masuda N, Delaloge S, Li W, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Domchek SM (2019) OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 30(4):558–566. doi:10.1093/annonc/mdz012
16. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B et al (2021) Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med* 384(25):2394–2405. doi:10.1056/NEJMoa2105215
17. Geyer CE, JR, Garber JE, Gelber RD et al (2022) Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol*. doi:10.1016/j.annonc.2022.09.159
18. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, Zackrisson S, Senkus E (2019) Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 30(8):1194–1220. doi:10.1093/annonc/mdz173
19. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, Khan SA, Loibl S, Morris EA, Perez A, Regan MM, Spears PA, Sudheendra PK, Symmans WF, Yung RL, Harvey BE, Hershman DL (2021) Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 39(13):1485–1505. doi:10.1200/JCO.20.03399
20. Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, Esserman LJ, Grunfeld E, Halberg F, Hantel A, Henry NL, Muss HB, Smith TJ, Vogel VG, Wolff AC, Somerfield MR, Davidson NE (2013) Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 31(7):961–965. doi:10.1200/JCO.2012.45.9859
21. (2022) Leitlinienprogramm Onkologie: Supportive Therapie. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/>. Zugegriffen: 27. Februar 2022

5.5 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS)

Datum	19.12.2022
Stellungnahme zu	Olaparib (Mammakarzinom, adjuvant) A22-89
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Namen der Deutsche Gesellschaft für Senologie möchten wir im Folgenden zu dem Gutachten des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 28.11.2022 „Olaparib (Mammakarzinom, adjuvant)“ Stellung beziehen. Das Mammakarzinom ist weltweit die am häufigsten diagnostizierte Krebserkrankung der Frau und damit für den größten Teil der weiblichen Krebstodesfälle verantwortlich. Im Jahr 2018 wurden in Deutschland ca. 70.000 Neuerkrankungen diagnostiziert und ca. 20.000 Frauen sind an der Erkrankung verstorben. Die absolute 5-Jahres Überlebensrate liegt bei 79% [1]. Aufgrund der Heterogenität der Erkrankung haben jedoch nicht alle Patientinnen eine derartige Prognose. Insbesondere junge Patientinnen, Patientinnen mit triple-negativem Brustkrebs, Patientinnen mit ausgedehntem Lymphknoten-Befall und Patientinnen, die nicht auf eine neoadjuvante Chemotherapie (NACT) ansprechen haben ein erhöhtes Risiko für eine Fernmetastasierung [2, 3]. Da die Fernmetastasierung grundsätzlich zum Tod der Patientin führt (es sei denn die Patientin stirbt vorher aus einem anderen Grund), ist das wichtigste Ziel der adjuvanten Tumorthherapie, Metastasen zu verhindern. Daher ist vor allem bei erhöhtem Rückfall-Risiko eine aggressive adjuvante Tumorthherapie auch unter Inkaufnahme von Nebenwirkungen gerechtfertigt.	Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Siehe zudem die weiteren Ausführungen zu den spezifischen Aspekten.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Weibliche Anlageträger einer pathogene Keimbahn-Mutation in den Genen BRCA-1 oder BRCA-2 haben ein Risiko von 72% (BRCA-1) bzw. 69% (BRCA-2) bis zu ihrem 80. Lebensjahr an Brustkrebs zu erkranken [4]. Entsprechend findet man bei Patientinnen, die an einem Mammakarzinom erkrankt sind, gehäuft Trägerinnen von Keimbahn BRCA-1 oder BRCA-2 (gBRCA1/2) Mutationen [5]. Unabhängig von Familienanamnese und Alter finden sich gBRCA1/2-Mutationen bei ca. 10-13% aller Patientinnen, die an einem triple-negativem Mammakarzinom und ca. 3-5% aller Patientinnen, die an einem Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom erkrankt sind. Abhängig von der Familienanamnese (weitere Angehörige, insbesondere mit Mamma- oder Ovarialkarzinom) der Tumorbilogie (triple-negativer Brustkrebs) und dem Erkrankungsalter der Patientin (junges Erkrankungsalter) steigt die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Mutation auf bis zu 60-80% [6]. Die BRCA-Mutation hat keinen unabhängigen Einfluss auf die Prognose einer an Mammakarzinom erkrankten Patientin. Die Gene BRCA-1 und BRCA-2 kodieren für Proteine, die für die DNA-Reparatur von Doppelstrangbrüchen und Strangvernetzungen wesentlich sind (sog. homologe Rekombination) [7]. Patientin mit einer gBRCA1/2-Mutation haben daher einen angeboren Funktionsverlust der homologen Rekombination. Poly(ADP-ribose)-Polymerasen (PARP) sind ebenfalls Schlüsselenzyme bei der DNA-Reparatur. PARP-Inhibitoren verhindern eine effiziente DNA-Reparatur und treiben vor allem Zellen mit defekter homologer Rekombination in die Apoptose.	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die PARP-Inhibitoren Olaparib und Talazoparib sind (unter anderem) zur Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem HER2-negativem Mammakarzinom und Vorhandensein einer gBRCA1/2-Mutation zugelassen [8, 9]. Basierend auf den Ergebnissen der OlympiA Studie liegt nun auch eine Zulassung für die Therapie des frühen HER2-negativen Mammakarzinoms bei Vorliegen einer gBRCA1/2 Mutation und erhöhtem Rückfallrisiko vor [10]. Das erhöht Rezidivrisiko wurde abhängig vom Zeitpunkt der Chemotherapie und je nach Hormonrezeptor (HR) Status wie folgt definiert. Bei Patientinnen, die eine NACT erhalten hatten, musste im Falle eines HR-negativen (d.h. triple-negativen) Tumors nach mindestens 6 Zyklen Chemotherapie weiterhin invasiver Tumor in der betroffenen Brust oder den ipsilateralen Lymphknoten vorliegen (keine pathologische Komplettremission, sog. non-pCR). Im Falle eines HR-positiven Tumor musste zudem ein CPS-EG score (der CPS-EG score beschreibt das Ansprechen auf eine NACT, basierend auf prä- und post-therapeutischem Tumorstadium, Grading und Östrogenrezeptorstatus) von mindestens drei vorliegen [11]. Sofern die Patientin eine <i>adjuvante Chemotherapie</i> erhalten hatte, mussten (falls HR-negativ) mindestens ein befallener Lymphknoten oder ein Tumorstadium von mindestens pT2 bzw. (falls HR-positiv) mindestens vier befallene Lymphknoten vorhanden sein. In der OlympiA Phase-III Studie wurden 1836 gBRCA1/2 mutierte Patientinnen 1:1 zu einer oralen Therapie mit Olaparib über die Dauer von einem Jahr oder zu einer Placebo-Einnahme randomisiert. In	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der ersten Interims-Analyse betrug nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 2,5 Jahren das 3-Jahres-Überleben ohne invasive Erkrankung 85,9 % in der Olaparib-Gruppe und 77,1 % in der Placebo-Gruppe (Hazard Ratio [HR] für invasive Erkrankung oder Tod: 0,58; 99,5 %-Konfidenzintervall [KI]: 0,41-0,82; $p < 0,001$). Olaparib führte zu einem numerisch verbesserten Gesamt-Überleben (OS) mit 59 Todesfällen in der Olaparib-Gruppe im Vergleich zu 86 Todesfällen in der Placebo-Gruppe, allerdings war der Unterschied in dieser ersten Interims-Analyse Analyse gemäß statistischem Plan (noch) nicht signifikant (HR: 0,68; 99%-KI: 0,44-1,05; $p = 0,02$) [10]. In der zweiten Interims-Analyse, welche in 03/2022 im Rahmen einer virtuellen Plenary-Session der European Society of Medical Oncology (ESMO) vorgestellt wurde, verbesserte Olaparib gegenüber Placebo das OS signifikant (HR: 0,68; 98,5%-KI: 0,47-0,97; $p = 0,009$). Die Gesamtzahl der Todesfälle betrug 75/921 im Olaparib- und 109/915 im Placebo-Arm (Differenz: 3,4%; 95%-KI: 0,1%-6,8%) [12]. Olaparib wird mittlerweile auch zur Behandlung des frühen HRE2-negativen gBRCA1/2-mutierten Mammakarzinoms mit erhöhtem Rückfallrisiko (entsprechend den oben genannten Einschlusskriterien in die OlympiA-Studie) von nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen und von der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie (AGO) mit „+“ bewertet [13, 14]. Das IQWiG sieht für erwachsene Patientinnen mit gBRCA1/2-mutiertem, HER2-negativem Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko nach neoadjuvanter oder adjuvanter	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Chemotherapie einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Bei der Gesamtbetrachtung des Zusatznutzens werden sowohl die Reduktion des Rezidivrisikos als auch die Reduktion des OS mit den typischen Nebenwirkungen einer PARP-Inhibitor-Therapie saldiert. Da es sich um reversible Nebenwirkungen handelt, teilen wir diese Ansicht nicht, und sehen auch in Zusammenschau mit den Nebenwirkungen von Olaparib einen Hinweis für einen <i>beträchtlichen</i> Zusatznutzen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I13	<i>„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.“</i> Jede intensivere oder zusätzliche Therapie bedingt stets ein Mehr an Nebenwirkungen. Es ist unklar und aus klinischer Sicht nicht nachvollziehbar, wie das IQWiG die Saldierung von Nutzen und Nebenwirkungen vornimmt. Dies ist aus unserer Sicht mit deskriptiv-statistischen Methoden nicht möglich. Im folgenden Absatz möchten wir daher die Gegenüberstellung der Effekte aus klinischer Sicht erläutern. Wichtigster positiver Endpunkt ist das Gesamt-Überleben, der nur durch erhebliche und vor allem <i>irreversible</i> Nebenwirkungen in Frage zu stellen ist. Auch das rezidivfreie Überleben stellt einen erheblichen patientenrelevanten Endpunkt dar: einerseits bedingt das Wiederauftreten der Erkrankung eine erneute oft monate- bis jahrelange intensive	<u>Gesamtbewertung</u> Für die Nutzenbewertung von Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie zur adjuvanten Behandlung von Keimbahn-BRCA-mutiertem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko nach neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie liegen Ergebnisse aus der noch laufenden, doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie OlympiA zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten. Die mediane Überlebenszeit wurde in

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.16	Tumorthherapie, die mit einer massiven und physischen und psychischen Belastung auch der Kinder und Angehörigen der Patientin einhergeht und gerade in jungen Familien häufig einen erneuten Verlust der Erwerbsfähigkeit darstellt; andererseits versterben (wie oben bereits dargelegt) vor allem alle junge Frauen an den Folgen einer Metastasierung, da konkurrierende Todesursachen selten sind (theoretisch verstirbt jede Frau mit metastasiertem Mammakarzinom, allerdings „erleben“ ältere Patientinnen den Tod an der Erkrankung nicht immer). Anlageträgerinnen einer gBRCA1/2-Mutation erkranken typischerweise in jungen Jahren an einem Mammakarzinom. Das mediane Alter war in der Studienpopulation 42 Jahre und lag damit fast 20 Jahre unter dem durchschnittlichen Erkrankungsalter [1]. Eine altersbedingte Effektmodifikation der Studienergebnisse liegt nicht vor. Aus ärztlicher Sicht besteht ein hohes Maß an Erfahrungen bei der Behandlung mit Olaparib. Es handelt sich um eine ausgesprochen gut verträgliche Therapie. Die hauptsächlichen Nebenwirkungen sind nach unserer Erfahrung: Anämie, Übelkeit und Fatigue. Gelegentlich kann es zu Erbrechen kommen, dieses ist aber fast nie rezidivierend und stellt nach Kontrolle	beiden Behandlungsgruppen noch nicht erreicht. In der Kategorie Morbidität zeigt sich hinsichtlich der Rezidive, operationalisiert als Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib im Vergleich zum beobachtenden Abwarten. Die Vermeidung von Rezidiven stellt in der vorliegenden kurativen Therapiesituation ein essentielles Therapieziel dar. Diesbezüglich zeigt sich ein relevanter Vorteil für Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten. Hinsichtlich der patientenberichteten Symptomatik liegen insgesamt keine bewertungsrelevanten Unterschiede vor. In der Kategorie Lebensqualität zeigen sich keine Vor- oder Nachteile von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Übelkeit häufig ein einmaliges Ereignis dar. Eine Anämie ist zunächst einmal eine Laborveränderung, die (sofern durch eine Olaparib-Therapie verursacht) fast nie ein kritisches Ereignis darstellt, selbst bei Vorliegen einer höhergradigen (schweren) Anämie (d.h. CTC-AE °III). Entsprechend besteht unter Olaparib-Therapie nahezu keine Notwendigkeit einer Bluttransfusion. Eine höhergradige Anämie kann mit einem Leistungsknick einhergehen, welcher jedoch durch das unerwünschte Ereignis „Fatigue“ erfasst wird. Während sich aus einer leichtgradigen Anämie in der Regel keine Konsequenzen ergeben, führt eine Therapiepause und/oder Dosisreduktion bei höhergradiger Anämie häufig zu einer Besserung der Symptomatik. In jedem Fall ist die Nebenwirkung reversibel und die Anämie erholt sich komplikationslos und spätestens nach Absetzen der Behandlung von allein. Auch das Fatigue-Syndrom verursacht keine weiteren medizinisch relevanten Komplikationen. Fatigue führt allenfalls zu einer geringen, in der Regel aber tolerablen, Abnahme der Lebensqualität, wobei hier sehr große individuelle Unterschiede bestehen. Hervorzuheben ist, dass das Fatigue-Syndrom reversibel ist und jede Patientin das Symptom unmittelbar erlebt (es ist eine rein	Bei den Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Nachteile von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten bei den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE sowie im Detail bei spezifischen unerwünschten Ereignissen. In der Gesamtbetrachtung stehen somit den Vorteilen – Verbesserung im Gesamtüberleben und Vermeidung von Rezidiven – Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile bei den Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet. Insgesamt überwiegen die Vorteile die Nachteile, womit ein Zusatznutzen festzustellen ist. Für die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist insbesondere der vorliegende Effekt hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven leitend. Unter Berücksichtigung der Rezidivraten in beiden

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	subjektive Nebenwirkung), d.h. die Patientin (und nur die Patientin) kann im Laufe der Behandlung jederzeit selbst entscheiden, ob sie eine zeitlich beschränkte Nebenwirkung für eine erhöhte Überlebenswahrscheinlichkeit auf sich nehmen möchte; keinesfalls sollte diese Abwägung a priori erfolgen (dies wäre nur gerechtfertigt, wenn die Nebenwirkungen irreversibel wären). Ähnliches gilt für die Übelkeit wobei diese, aus ärztlicher Sicht ebenfalls völlig ungefährliche, reversible Nebenwirkungen, zusätzlich mit antiemetisch wirkenden Therapien behandelt werden kann (sofern überhaupt notwendig). Da höhergradige Übelkeit selten ist, ist bei der Behandlung mit Olaparib auch keine Primärprophylaxe der Übelkeit notwendig. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Olaparib ist eine in der klinisch-onkologischen Praxis häufig eingesetzte Substanz mit guter Verträglichkeit und bekannten Nebenwirkungen, die erstens gut zu managen sind, zweitens nur selten mit einem deutlichen Verlust an Lebensqualität einhergehen und drittens zeitlich begrenzt auftreten. Der Zusatznutzen (insbesondere die hochrelevante Verbesserung des OS)	Behandlungsgruppen und der absoluten Differenz in den Rezidivraten gelangt der G-BA zu der Beurteilung, dass in der Gesamtbewertung im vorliegenden Fall nicht mit hinreichender Sicherheit von dem Ausmaß eines beträchtlichen Zusatznutzens ausgegangen werden kann. Somit wird für Olaparib ein geringer Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sollte nicht herabgestuft werden. Wir sehen daher den Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zu Placebo.	

Referenzen

1. Robert-Koch-Institut, *Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe.* 2021.
2. Cortazar, P., L. Zhang, M. Untch, K. Mehta, J.P. Costantino, N. Wolmark, H. Bonnefoi, D. Cameron, L. Gianni, P. Valagussa, S.M. Swain, T. Prowell, S. Loibl, D.L. Wickerham, J. Bogaerts, J. Baselga, C. Perou, G. Blumenthal, J. Blohmer, E.P. Mamounas, J. Bergh, V. Semiglazov, R. Justice, H. Eidtmann, S. Paik, M. Piccart, R. Sridhara, P.A. Fasching, L. Slaets, S. Tang, B. Gerber, C.E. Geyer, Jr., R. Pazdur, N. Ditsch, P. Rastogi, W. Eiermann and G. von Minckwitz. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*, 2014. 384(9938): p. 164-72.
3. Phung, M.T., S. Tin Tin and J.M. Elwood. Prognostic models for breast cancer: a systematic review. *BMC Cancer*, 2019. 19(1): p. 230.
4. Kuchenbaecker, K.B., J.L. Hopper, D.R. Barnes, K.A. Phillips, T.M. Mooij, M.J. Roos-Blom, S. Jervis, F.E. van Leeuwen, R.L. Milne, N. Andrieu, D.E. Goldgar, M.B. Terry, M.A. Rookus, D.F. Easton, A.C. Antoniou, Brca, B.C. Consortium, L. McGuffog, D.G. Evans, D. Barrowdale, D. Frost, J. Adlard, K.R. Ong, L. Izatt, M. Tischkowitz, R. Eeles, R. Davidson, S. Hodgson, S. Ellis, C. Nogues, C. Lasset, D. Stoppa-Lyonnet, J.P. Fricker, L. Faivre, P. Berthet, M.J. Hooning, L.E. van der Kolk, C.M. Kets, M.A. Adank, E.M. John, W.K. Chung, I.L. Andrulis, M. Southey, M.B. Daly, S.S. Buys, A. Osorio, C. Engel, K. Kast, R.K. Schmutzler, T. Caldes, A. Jakubowska, J. Simard, M.L. Friedlander, S.A. McLachlan, E. Machackova, L. Foretova, Y.Y. Tan, C.F. Singer, E. Olah, A.M. Gerdes, B. Arver and H. Olsson. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*, 2017. 317(23): p. 2402-2416.
5. Fasching, P.A., S. Yadav, C. Hu, M. Wunderle, L. Haberle, S.N. Hart, M. Rubner, E.C. Polley, K.Y. Lee, R.D. Gnanaolivu, P. Hadji, H. Hubner, H. Tesch, J. Ettl, F. Overkamp, M.P. Lux, A.B. Ekici, B. Volz, S. Uhrig, D. Luftner, M. Wallwiener, V. Muller, E. Belleville, M. Untch, H.C. Kolberg, M.W. Beckmann, A. Reis, A. Hartmann, W. Janni, P. Wimberger, F.A. Taran, T.N. Fehm, D. Wallwiener, S.Y. Brucker, A. Schneeweiss, A.D. Hartkopf and F.J. Couch. Mutations in BRCA1/2 and Other Panel Genes in Patients With Metastatic Breast Cancer - Association With Patient and Disease Characteristics and Effect on Prognosis. *J Clin Oncol* (IF: 44,544), 2021: p. JCO2001200.
6. Sharma, P., J.R. Klemp, B.F. Kimler, J.D. Mahnken, L.J. Geier, Q.J. Khan, M. Elia, C.S. Connor, M.K. McGinness, J.M. Mammen, J.L. Wagner, C. Ward, L. Ranallo, C.J. Knight, S.R. Stecklein, R.A. Jensen, C.J. Fabian and A.K. Godwin. Germline BRCA mutation evaluation in a prospective triple-negative breast cancer registry: implications for hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome testing. *Breast Cancer Res Treat*, 2014. 145(3): p. 707-14.
7. Sung, P. and H. Klein. Mechanism of homologous recombination: mediators and helicases take on regulatory functions. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2006. 7(10): p. 739-750.
8. Litton, J.K., H.S. Rugo, J. Ettl, S.A. Hurvitz, A. Goncalves, K.H. Lee, L. Fehrenbacher, R. Yerushalmi, L.A. Mina, M. Martin, H. Roche, Y.H. Im, R.G.W. Quek, D. Markova, I.C. Tudor, A.L. Hannah, W. Eiermann and J.L. Blum. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*, 2018. 379(8): p. 753-763.
9. Robson, M., S.A. Im, E. Senkus, B. Xu, S.M. Domchek, N. Masuda, S. Delaloge, W. Li, N. Tung, A. Armstrong, W. Wu, C. Goessl, S. Runswick and P. Conte. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*, 2017. 377(6): p. 523-533.

10. Tutt, A.N.J., J.E. Garber, B. Kaufman, G. Viale, D. Fumagalli, P. Rastogi, R.D. Gelber, E. de Azambuja, A. Fielding, J. Balmana, S.M. Domchek, K.A. Gelmon, S.J. Hollingsworth, L.A. Korde, B. Linderholm, H. Bandos, E. Senkus, J.M. Suga, Z. Shao, A.W. Pippas, Z. Nowecki, T. Huzarski, P.A. Ganz, P.C. Lucas, N. Baker, S. Loibl, R. McConnell, M. Piccart, R. Schmutzler, G.G. Steger, J.P. Costantino, A. Arahmani, N. Wolmark, E. McFadden, V. Karantza, S.R. Lakhani, G. Yothers, C. Campbell, C.E. Geyer, Jr., A.C.T.S.C. Olympi and Investigators. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2021. 384(25): p. 2394-2405.
11. Jeruss, J.S., E.A. Mittendorf, S.L. Tucker, A.M. Gonzalez-Angulo, T.A. Buchholz, A.A. Sahin, J.N. Cormier, A.U. Buzdar, G.N. Hortobagyi and K.K. Hunt. Combined use of clinical and pathologic staging variables to define outcomes for breast cancer patients treated with neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol*, 2008. 26(2): p. 246-52.
12. A.N.J. Tutt, J. Garber, R.D. Gelber, K.-A. Phillips, A. Eisen, O.T. Johannsson, P. Rastogi, K.Y. Cui, S.-A. Im, R. Yerushalmi, A.M. Brufsky, M. Taboada, G. Rossi, G. Yothers, C. Singer, L.E. Fein, N. Loman, D. Cameron, C. Campbell and C.E. Geyer. Pre-specified event driven analysis of Overall Survival (OS) in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib (OL) in germline BRCA1/2 mutation (gBRCAm) associated breast cancer. *ESMO Virtual Plenary*, 2022.
13. Ditsch, N., A. Wocke, M. Untch, C. Jackisch, U.S. Albert, M. Banys-Paluchowski, I. Bauerfeind, J.U. Blohmer, W. Budach, P. Dall, E.M. Fallenberg, P.A. Fasching, T.N. Fehm, M. Friedrich, B. Gerber, O. Gluz, N. Harbeck, J. Heil, J. Huober, H.H. Kreipe, D. Krug, T. Kuhn, S. Kummel, C. Kolberg-Liedtke, S. Loibl, D. Luftner, M.P. Lux, N. Maass, C. Mundhenke, U. Nitz, T.W. Park-Simon, T. Reimer, K. Rhiem, A. Rody, M. Schmidt, A. Schneeweiss, F. Schutz, H.P. Sinn, C. Solbach, E.F. Solomayer, E. Stickeler, C. Thomssen, I. Witzel, V. Muller, W. Janni and M. Thill. *AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2022*. *Breast Care (Basel)*, 2022. 17(4): p. 403-420.
14. Tung, N.M., D. Zakalik, M.R. Somerfield and P. Hereditary Breast Cancer Guideline Expert. Adjuvant PARP Inhibitors in Patients With High-Risk Early-Stage HER2-Negative Breast Cancer and Germline BRCA Mutations: ASCO Hereditary Breast Cancer Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol*, 2021. 39(26): p. 2959-2961.

5.6 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.12.2022
Stellungnahme zu	Olaparib (Lynparza)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01. Dezember 2022 eine Nutzenbewertung zu Olaparib (Lynparza) von AstraZeneca GmbH veröffentlicht. Olaparib ist unter anderem zugelassen als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patient:innen 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. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA beobachtendes Abwarten fest. Das IQWiG sieht positive Effekte in den Endpunkten Gesamtüberleben und Rezidive, denen andererseits negative Effekte aufgrund schwerer unerwünschter Ereignisse gegenüberstehen. Bei der Gesamtsaldierung sieht das IQWiG demnach einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Der Hersteller dagegen beansprucht einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.	Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Siehe zudem die weiteren Ausführungen zu den spezifischen Aspekten.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Olaparib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
formationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweck-mäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	
Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AMNOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Olaparib nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischenzeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.7 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)

Datum	22. Dezember 2022
Stellungnahme zu	Olaparib
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
1. Zusammenfassung Die frühe Nutzenbewertung von Olaparib (Lynparza®) ist das erste Verfahren zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit BRCA-Keimbahnmutationen. Olaparib ist indiziert als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie bei Pat. mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko haben und zuvor mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden. Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutisches Unternehmen und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1. Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Olaparib <table><tr><th rowspan="2">Subgruppen</th><th rowspan="2">ZVT</th><th colspan="2">pU</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr><tr><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th></tr><tr><td>-</td><td>beobachtendes Abwarten</td><td>beträchtlich</td><td>Hinweis</td><td>gering</td><td>Hinweis</td></tr></table> Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie Unsere Anmerkungen sind:	Subgruppen	ZVT	pU		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	beobachtendes Abwarten	beträchtlich	Hinweis	gering	Hinweis	Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Siehe zudem die weiteren Ausführungen zu den spezifischen Aspekten.
Subgruppen			ZVT	pU		IQWiG											
	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit												
-	beobachtendes Abwarten	beträchtlich	Hinweis	gering	Hinweis												

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- Die festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem Standard bei Pat. nach neoadjuvanter bzw. adjuvanter Chemotherapie. Die Fortsetzung der endokrinen Therapie ist bei der kleinen Gruppe von HR+ Pat. ist sinnvoll. - Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie OlympiA zum Vergleich von Olaparib vs Placebo. - Olaparib führte zu einer signifikanten Steigerung der krankheitsfreien und der Gesamtüberlebensrate. Der Median der Überlebenszeit war in beiden Studienarmen noch nicht erreicht. - Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse lag unter Olaparib viel höher als im Placebo-Arm. Die Mehrzahl der Nebenwirkungen ist hämatologisch und beschränkt sich auf Laborveränderungen. Die Lebensqualität wurde durch die Nebenwirkungen nicht beeinträchtigt. - In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Olaparib den Grad A (Skala A (hoch) – C (niedrig)). Die ergänzende adjuvante Therapie mit Olaparib über ein Jahr ist der neue Standard bei Pat. mit frühem, <i>gBRCAmut</i> Mammakarzinom und erhöhtem Rezidivrisiko, definiert durch eine fehlende pathohistologische Komplettremission nach neoadjuvanter Therapie oder durch etablierte Risikofaktoren nach der TNM-Klassifikation.	
2. Einleitung Brustkrebs ist der mit Abstand häufigste maligne Tumor bei Frauen. In Deutschland wurde die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2022 auf 67.700 geschätzt [1]. Das Mammakarzinom macht 30% aller Krebserkrankungen bei Frauen aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren. Entscheidend für Prognose und Therapie sind die Ausbreitung der Erkrankung und die Biologie des Karzinoms. Diese ermöglicht die Differenzierung in vier molekulare Subtypen. Die Therapie im metastasierten Stadium orientiert sich an der Biologie der Erkrankung, Komorbidität, der Vortherapie und den Wünschen der Patientin [2, 3, 4, 5].	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
3. Stand des Wissens Die früheren Empfehlungen der Fachgesellschaften zur Therapie von Pat. des frühen Mammakarzinoms beruhten weitgehend auf einer histopathologischen Klassifikation von Subtypen, basierend auf der Expression von Hormonrezeptoren sowie HER2 und auf der Wachstumskinetik, bei HR+ Pat. ergänzt durch Genexpressionsanalysen. Inzwischen wurde deutlich, dass das Mammakarzinom bei BRCA-Keimbahnmutationsträgern eine biologisch distinkte Entität ist. Histologisch werden über 80% der Mammakarzinome bei diesen Pat. als invasiv duktal klassifiziert, mit einem relativ höheren Anteil von G2- und G3 Tumoren [6]. 75-80% der Karzinome bei BRCA-1- und 25-30% der Karzinome bei BRCA-2-Mutationsträgerinnen sind HR-negativ. Damit ergibt sich bei den BRCA-1-Mutationsträgerinnen eine Rate von etwa 70% triple negativer Karzinome, bei BRCA2-Mutationsträgerinnen von 15-20%. Aus der unterschiedlichen Biologie der BRCA-mutierten Mammakarzinom resultiert eine unterschiedliche Sensitivität gegenüber Chemotherapie [7]. Darüber hinaus bietet die Biologie der BRCA-mutierten Tumorzelle einen Ansatz für gezielte Therapie, konkret mit PARP-Inhibitoren. Der BRCA-Status war zuerst relevant für den Einsatz von PARP-Inhibitoren beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom. Im April 2019 wurde Olaparib von der EMA für die Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms bei Pat. mit HER2 negativem, BRCA mutiertem Mammakarzinom nach Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin und einem Taxan zugelassen [8, 9]. Aktuelle Daten aus der randomisierten kontrollierten Studie zum Einsatz in der adjuvanten Therapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Tabelle 2: Olaparib in der adjuvanten Therapie bei gBRCA+ Pat. mit frühem Mammakarzinom und hohem Rezidivrisiko					Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.						
<table><tr><td>Erstautor / Jahr</td><td>Risikogruppe</td><td>Kontrolle</td><td>Neue Therapie</td><td>N¹</td><td>iKFÜ⁴</td><td>ÜLR⁵</td></tr></table>							Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹
Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	iKFÜ ⁴	ÜLR ⁵					

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
					(HR ³)	(HR ³)
Tutt, 2021 [10], Geyer, 2022 [11], Dossier	gBRCAmut, nach (neo)adjuvanter Therapie	Placebo	Olaparib	1836	75,4 vs 82,7 0,63 ⁷ p < 0,0001	86,4 vs 89,8 ⁸ 0,69 p = 0,009
¹ N - Anzahl Pat.; ² RR – Remissionsrate; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ iKFÜ – krankheitsfreie Überlebensrate in Bezug auf invasive Erkrankung, in %; ⁵ ÜLR - Gesamtüberlebensrate, in %; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ Überlebensrate nach 4 Jahren, in %;						
In dieser Indikation wurde Olaparib im März 2022 von der FDA und im August 2022 für die EU zugelassen.						

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Olaparib 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) Die Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt den Empfehlungen der Fachgesellschaften.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	4. 2. Studien Grundlagen der frühen Nutzenbewertung ist OlympiA, eine internationale, randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich versus Placebo. Eingeschlossen wurden Pat. mit Nachweis einer pathogenetisch relevanten gBRCA1/2-Mutation, Z. n. neo- oder adjuvanter Chemotherapie und erhöhtem Rezidivrisiko. Dieses war definiert durch: - Neoadjuvante Therapie: keine komplette pathohistologische Remission - Adjuvante Therapie: T $\geq$2cm oder N+ Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Randomisierung erfolgte 1:1. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [10, 11]. Der Datenschnitt für das Dossier erfolgte am 12. Juli 2021. Zwischenzeitlich wurden aktualisierte Daten auch publiziert [11].	Für die Nutzenbewertung von Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie zur adjuvanten Behandlung von Keimbahn-BRCA-mutiertem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko nach neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie liegen Ergebnisse aus der noch laufenden, doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie OlympiA zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Überlebenszeit Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat.mit Mammakarzinom. Er war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Der Median der Gesamtüberlebenszeit war in beiden Studienarmen nicht erreicht. Die Überlebensrate nach 4 Jahren unter Olaparib bei 89,8% vs 86,4% im Placebo-Kontrollarm. Im Placebo-Arm lag die Rate von Pat. mit systemischen Folgetherapien mit 17,3% deutlich höher als im Olaparib-Arm mit 10,9%. Dadurch wird der Einfluss von Olaparib auf die Gesamtüberlebensrate möglicherweise unterschätzt.	<u>Mortalität</u> Das Gesamtüberleben wurde in der Studie OlympiA definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten. Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Behandlungsgruppen noch nicht erreicht.
	4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. Krankheitsfreies Überleben Primärer Endpunkt von OlympiA war IDFS, das invasive krankheitsfreie Überleben. Dieser Endpunkt ist beim Mammakarzinom sinnvoll, weil er das Neuauftreten von nicht-invasiven Manifestationen wie dem DCIS (duktales Carcinoma in situ) nicht berücksichtigt. Auch hier fand sich in OlympiA ein signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib mit einer Überlebensrate nach 4 Jahren von 82,7% vs 75,4% im Placebo-Kontrollarm. Der Unterschied beim DDFS, dem „Distant Disease Free Survival“, war mit 86,5% vs 79,1% ebenfalls statistisch hoch signifikant.	<u>Morbidität</u> <i>Rezidive (Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben)</i> Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. In Bezug darauf ist die Aussagekraft der Endpunkte zu Rezidiven davon abhängig, inwieweit die gewählten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden Rezidive sowohl mit dem Endpunkt Rezidivrate als auch mit dem Endpunkt krankheitsfreies Überleben betrachtet. Beide Auswertungen umfassen jeweils die folgenden Ereignisse: – ipsilaterales invasives Rezidiv, – lokoregionäres invasives Rezidiv, – Fernrezidiv, – kontralaterales invasives Mammakarzinom, – sekundärer Primärtumor (kein Mammakarzinom), – duktales Karzinom in situ und – Tod jeglicher Ursache. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist diese Operationalisierung geeignet ein Scheitern der potentiellen Heilung durch den kurativen Therapieansatz abzubilden.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Es zeigt sich sowohl in der Operationalisierung als Ereignisrate als auch als Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten. Zum vorliegenden Datenschnitt ist der Median der Zeit bis zum Rezidivereignis in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht. Die absolute Differenz beträgt bezüglich der Rezidivrate 8,0 % (138 Ereignisse von 921 (15 %) vs. 210 Ereignisse von 915 (23 %) Patientinnen und Patienten). In der Betrachtung beider Endpunkte wird insgesamt ein relevanter Vorteil für Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven festgestellt. <i>Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und FACIT-Fatigue)</i> In der Studie OlympiA wurde die patientenberichtete Symptomatik mittels des EORTC QLQ-C30 und des FACIT-Fatigue erhoben. <i>EORTC QLQ-C30</i> Es zeigt sich für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen ein statistisch signifikanter Unterschied

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		zum Nachteil von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Für die Endpunkte Fatigue, Appetitverlust und Obstipation zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten. Die jeweiligen 95 %- KIs der SMD liegen jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Somit lässt sich jeweils nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Für die Endpunkte Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. <i>FACIT-Fatigue</i> Für den Endpunkt Fatigue erhoben anhand des FACIT-Fatigue zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib gegenüber

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Placebo. Das 95 %-KI der SMD liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Somit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Zusammenfassend liegt hinsichtlich der patientenberichteten Symptomatik lediglich ein Nachteil beim Endpunkt Übelkeit und Erbrechen von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten vor. Bei der Interpretation dieses Ergebnisses sind bewertungsrelevante Unsicherheiten zu berücksichtigen, da ein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten nicht in die Auswertung zu den patientenberichteten Endpunkten einging. In der Gesamtbetrachtung wird daher hinsichtlich der Symptomatik kein bewertungsrelevanter Unterschied festgestellt.
	4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Der allgemeine Gesundheitszustand wurde mittels des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30. Hier zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Auch bei Abfrage zur Fatigue mittels FACIT-Fragebogen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.	<u>Lebensqualität</u> <i>EORTC QLQ-C30</i> Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich für die Skala des globalen Gesundheitsstatus ein statistisch signifikanter Unterschied zum

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Nachteil von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten. Das 95 %-KI der SMD liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Somit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Für die Funktionsskalen physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Zusammenfassend zeigen sich in der Kategorie Lebensqualität keine Vor- oder Nachteile von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten.
	4. 3. 3. Nebenwirkungen Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad $\geq 3/4$ lag mit 24,5% im Olaparib-Arm signifikant höher als Placebo-Arm mit 11,3%. Schwere Nebenwirkungen, die unter Olaparib häufiger und bei >1% der Pat. auftraten, waren Anämie (8,7%), Neutropenie (4,9%) und Fatigue (1,8%). Übelkeit und Erbrechen traten bei 57,1% der Pat. auf, aber nur bei 0,8% im Grad ≥ 3.	<u>Nebenwirkungen</u> Zusammenfassend lässt sich aufgrund der Nachteile bei den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE insgesamt ein relevanter Nachteil bei den Nebenwirkungen für die Behandlung mit Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten feststellen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse liegen

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Rate von dauerhaften Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen lag mit 10,8% im Olaparib-Arm höher als unter Placebo mit 4,6%. Dosisreduktionen von Olaparib wurden bei 25% der Pat. durchgeführt.	im Detail Nachteile von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten vor.
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Es wird dort wieder eine Aufrechnung des Nutzens in der Gesamtüberlebenszeit und beim krankheitsfreien Überleben gegenüber den Nebenwirkungen durchgeführt. Hierfür gibt es keine geeignete Methodik. Die oben aufgeführten Anpassungen mit Dosisreduktion bzw. ggf. Therapieabbruch gehen nicht zu Lasten des Überlebensvorteils. Die Bewertung der unerwünschten Ereignisse wird in der Versorgung vor allem durch die betroffenen Pat. durchgeführt. Der IQWiG-Bericht wurde wiederum ohne Beteiligung von Pat. erstellt.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	5. Klinische Bewertung des Nutzens Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Olaparib anhand der	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die kurative Therapie eine Einteilung von A (hoch) bis C (niedrig) vor [12]. ESMO-MCBS v1.1 Olaparib A	
	6. Ausmaß des Zusatznutzens Das triple negative Mammakarzinom (TNBC) war in den letzten Jahren das Sorgenkind in dieser großen Tumorentität. Fortschritte wie beim HR- und beim HER2-positiven Mammakarzinom fehlten. Zwischenzeitlich wurde deutlich, dass auch das TNBC biologisch heterogen ist. Bei einer zahlenmäßig relevanten Subgruppe entsteht das Mammakarzinom auf der hereditären Prädisposition von Keimbahnmutationen in den BRCA1/2-Genen. Hier sind PARP-Inhibitoren wirksam, Olaparib wurde zuerst in der metastasierten Krankheitssituation zugelassen. Jetzt wurde die zusätzliche Gabe von Olaparib bei Pat. mit frühem gBRCA1/2mut Mammakarzinom und hohem Rezidivrisiko in Ergänzung zur (neo)adjuvanten Chemotherapie getestet. Olaparib führte zur Verbesserung der krankheitsfreien und der Gesamtüberlebensrate. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind zu diskutieren: <u>Rezidivrisiko</u>	<u>Gesamtbewertung</u> Für die Nutzenbewertung von Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie zur adjuvanten Behandlung von Keimbahn-BRCA-mutiertem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko nach neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie liegen Ergebnisse aus der noch laufenden, doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie OlympiA zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten. Die

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Faktoren für ein hohes Rezidivrisiko wurden für die neoadjuvante und die adjuvante Chemotherapiegruppe unterschiedlich definiert. Das ist sinnvoll. Insbesondere der Parameter der kompletten pathohistologischen Remission nach neoadjuvanter Therapie ist prädiktiv für das krankheitsfreie Überleben. Dennoch erleidet (erfreulicherweise) auch die Mehrheit der Pat. im Placebo-Arm nach 4 Jahren kein Rezidiv. Das deutet auf das Risiko einer relevanten Übertherapie hin. Hier sind weitere Analysen erforderlich, um das prädiktive Risikoprofil noch besser zu definieren. Eine solche Analyse kann darin resultieren, bei Pat. mit niedrigerem Rezidivrisiko auf die adjuvante Therapie mit Olaparib zu verzichten, dagegen bei Pat. mit höherem Rezidivrisiko eine verlängerte Olaparib-Therapie zu empfehlen. <u>Nebenwirkungen</u> Das Nebenwirkungsspektrum von Olaparib entspricht dem bekannten Muster aus der metastasierten Situation. Betroffen sind vor allem hämatologische Parameter, hier vor allem im Laborbereich. Die Lebensqualität der Pat. wird durch die Anämie und die Neutropenie nicht signifikant verschlechtert. Bei der Abbruchrate zeigt sich auch hier das Phänomen, dass sie im adjuvanten Setting der kurativen Therapie mit 10,8% höher als in der palliativen Situation mit 7,7% lag. Dosisreduktionen waren häufiger und hatten keinen negativen Einfluss auf das positive Gesamtergebnis von OlympiA.	mediane Überlebenszeit wurde in beiden Behandlungsgruppen noch nicht erreicht. In der Kategorie Morbidität zeigt sich hinsichtlich der Rezidive, operationalisiert als Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib im Vergleich zum beobachtenden Abwarten. Die Vermeidung von Rezidiven stellt in der vorliegenden kurativen Therapiesituation ein essentielles Therapieziel dar. Diesbezüglich zeigt sich ein relevanter Vorteil für Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten. Hinsichtlich der patientenberichteten Symptomatik liegen insgesamt keine bewertungsrelevanten Unterschiede vor. In der Kategorie Lebensqualität zeigen sich keine Vor- oder Nachteile von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten. Bei den Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Nachteile von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten bei den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Folgetherapien</u> Das Spektrum von Therapieformen, die im Rezidiv eingesetzt wurden, ist ausgesprochen breit. Das reflektiert die Heterogenität des Patientenkollektivs und der verfügbaren Optionen – auch das Fehlen dominierend wirksamer Arzneimittel. Der erhöhte Einsatz systemisch wirksamer Therapie im Placebo-Arm kann zu einer Unterschätzung des Einflusses von Olaparib auf die Gesamtüberlebenszeit führen. Die ergänzende adjuvante Therapie mit Olaparib über ein Jahr ist der neue Standard bei Pat. mit frühem, <i>gBRCAmut</i> Mammakarzinom und erhöhtem Rezidivrisiko, definiert durch eine fehlende pathohistologische Komplettremission nach neoadjuvanter Therapie oder durch etablierte Risikofaktoren nach der TNM-Klassifikation.	UE sowie im Detail bei spezifischen unerwünschten Ereignissen. In der Gesamtbetrachtung stehen somit den Vorteilen – Verbesserung im Gesamtüberleben und Vermeidung von Rezidiven – Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile bei den Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet. Insgesamt überwiegen die Vorteile die Nachteile, womit ein Zusatznutzen festzustellen ist. Für die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist insbesondere der vorliegende Effekt hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven leitend. Unter Berücksichtigung der Rezidivraten in beiden Behandlungsgruppen und der absoluten Differenz in den Rezidivraten gelangt der G-BA zu der Beurteilung, dass in der Gesamtbewertung im vorliegenden Fall nicht mit hinreichender Sicherheit von dem Ausmaß eines beträchtlichen Zusatznutzens ausgegangen werden kann. Somit wird für Olaparib ein geringer Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2017/2018, Häufigkeiten und Trends, 2021. <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html>
2. S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge, Status Juni 2021. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-045OL.html>
3. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Endokrine und zielgerichtete Therapie metastasiertes Mammakarzinom. Status März 2022. https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2022/Einzeldateien/AGO_2022D_26_Therapiealgorithmen.pdf
4. Wörmann B et al.: Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status April 2018. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau>
5. Cardoso F, Senkus E, Costa A al.: 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Ann Oncol 29:1634-1657, 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdy192](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy192)
6. Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL et al.: Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 31:134-147, 2012. DOI: [10.1158/1055-9965](https://doi.org/10.1158/1055-9965)
7. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU et al.: Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. Nat Med 24:628-637, 2018. DOI: [10.1038/s41591-018-0009-7](https://doi.org/10.1038/s41591-018-0009-7)
8. Robson M, Im SA, Senkus E et al.: Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA mutation. N Engl J Med 377:523-533, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1706450](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706450)
9. Robson ME, Tung N, Conte P et al.: OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. Ann Oncol 30:558-566, 2019. DOI: [10.1093/annonc/mdz012](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz012)
10. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al.: Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. N Engl J Med 384:2394-2405, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2105215](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105215)
11. Geyer Jr CE, Garber JE, Gelber RD et al.: Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. Ann Oncol 33:1250-1268, 2022. DOI: [10.1016/j.annonc.2022.09.159](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.09.159)
12. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-331-1>

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Olaparib (D-857)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 9. Januar 2023

von 10:01 Uhr bis 10:47 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Dr. Büchner

Frau Dr. Schulz

Herr Dr. Sommerfeld

Herr Dr. Willenbrock

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG)**:

Herr Prof. Dr. Schmidt

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)**:

Herr Prof. Dr. Hartkopf

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e. V.:**

Frau Prof. Dr. Lüftner

Herr Prof. Dr. Tesch

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Frau Bauer

Frau Truong

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG**:

Herr Fischer

Herr Dr. Kirscher

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:01 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, pünktlich 10 Uhr begrüße ich Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Für diejenigen, die wir noch nicht gesehen haben, auch am heutigen Tag noch ein frohes neues Jahr! Es kann eigentlich nur noch besser werden, wenn man sich die weltpolitische Lage anschaut; zur innenpolitischen Lage will ich mich überhaupt nicht äußern.

Wir sind heute wieder bei unserem Anhörungstag: erste Anhörung, neues Anwendungsgebiet von Olaparib. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. November 2022, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer – das ist hier AstraZeneca GmbH – Stellung genommen hat. Außerdem haben als weitere pharmazeutische Unternehmer GlaxoSmithKline und MSD Sharp & Dohme Stellung genommen, zum anderen als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V., die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Senologie. Als Verband hat darüber hinaus der Verband Forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen.

Wir müssen wieder die Anwesenheit feststellen. Für AstraZeneca sind Frau Dr. Büchner, Herr Dr. Willenbrock, Herr Dr. Sommerfeld und Frau Dr. Schulz zugeschaltet, für die DGOG Herr Professor Dr. Schmidt, Herr Professor Dr. Hartkopf, Herr Prof. Dr. Tesch und Frau Professor Dr. Lüftner für die DGHO, für MSD Frau Truong und Frau Bauer, für Glaxo Herr Fischer und Herr Dr. Kirscher und für den vfa der leidgeprüfte Herr Dr. Rasch, der alle Anhörungen miterleben muss. Dann haben wir sie alle. Ist noch jemand da, der nicht angemeldet ist? – Niemand. Dann gebe ich zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. – Ich vermute, Sie machen das, Frau Büchner?

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Ganz genau, das werde ich übernehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann haben Sie das Wort.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrtes Gremium, vielen Dank für die Möglichkeit, hier heute noch einmal ein paar Ausführungen zur Indikationserweiterung von Lynparza mit dem Wirkstoff Olaparib zu machen. Ich bin heute hier mit Herrn Dr. Sommerfeld und Herrn Dr. Willenbrock aus der Medizin. Frau Dr. Schulz und ich sind beide aus dem Bereich Marktzugang und Erstattung.

Wir sprechen über Olaparib. Dies ist ein sowohl für Ärztinnen und Ärzte als auch für den G-BA bekannter Wirkstoff, der bereits seit 2015 verfügbar ist. Er wird mittlerweile in verschiedenen Indikationen eingesetzt. Das sind das Ovarialkarzinom, Prostata-/Pankreaskarzinom und das fortgeschrittene Mammakarzinom. Heute geht es hier um ein neues Anwendungsgebiet von Olaparib, nämlich das Mammakarzinom im Frühstadium HER2-negativ bei Patientinnen und Patienten, die eine BRCA-Mutation aufweisen, ein hohes Rezidivrisiko haben und zuvor mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie behandelt worden sind. Das ist ein neues Anwendungsgebiet, in dem es bisher noch keine Therapiealternativen gab.

Ich werde einmal ganz kurz etwas zu der Indikation sagen und möchte dann auf die vom IQWiG vorgeschlagene Saldierung eingehen. Das IQWiG sagt nämlich, dass hierbei zwar ausgehend von einem beträchtlichen Zusatznutzen aufgrund der Wirksamkeit dennoch, basierend auf den Nebenwirkungen, lediglich ein geringer Zusatznutzen festzustellen ist. Das erachten wir an dieser Stelle als nicht sachgerecht.

Das Mammakarzinom ist nach wie vor die häufigste Krebserkrankung bei Frauen, wobei mittlerweile im Frühstadium der Erkrankung eine realistische Heilungschance besteht. Das 5-Jahres-Überleben beim Mammakarzinom liegt insgesamt derzeit bei 88 Prozent. Natürlich ist

Kuration hier das übergeordnete Therapieziel. Das lässt sich mittlerweile auch für viele Patienten erreichen.

Das Patientenkollektiv, über das wir hier bei Olaparib sprechen, ist allerdings ein spezielles. Es ist auch ein relativ kleines Kollektiv; wir sprechen hier von rund 600 Patientinnen. Diese haben eine wesentlich schlechtere Prognose als das Gesamtkollektiv. Die klinisch-pathologischen und molekularen Tumoreigenschaften bedingen bei diesen Patientinnen ein deutlich erhöhtes Rezidivrisiko, weshalb diese eben auch regelhaft eine Chemotherapie zusätzlich zur Tumoroperation bekommen, gegebenenfalls auch eine Bestrahlung. Ein weiterer Risikofaktor in diesem Kollektiv ist die BRCA-Mutation, weil dadurch das Lebenszeitrisiko für eine Entstehung eines Mammakarzinoms deutlich erhöht ist. Wir sehen hier auch häufig eine aggressivere Tumorbiologie angelegt.

Insgesamt haben wir es in diesem Patientenkollektiv mit sehr jungen Frauen zu tun. Das Durchschnittsalter liegt gerade einmal bei 43 Jahren. Diese Frauen bekommen diese Tumordiagnose meist im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung, haben zum Zeitpunkt der Diagnose gar keine oder sehr wenige Krankheitssymptome, sind körperlich sehr fit und auch altersbedingt wenig komorbide. In der Versorgungsrealität war es bisher so, dass diese Patientinnen nach der OP lediglich im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungen betreut worden sind. Sie wurden engmaschig monitoriert und entsprechend begleitet, sodass der Placeboarm, den wir in der OlympiA-Studie sehen, in der Zulassungsstudie, auf der die Bewertung hier beruht, die Versorgungsrealität sehr gut abbildet.

Wenn wir uns diesen Placeboarm einmal anschauen, dann sehen wir hier nach vier Jahren ausweislich des krankheitsfreien Überlebens Rezidivraten von rund 25 Prozent. Das heißt also, jede vierte Frau hatte zu diesem Zeitpunkt bereits ein Rezidiv. Wir sehen ein Gesamtüberleben im Placeboarm von noch 86,4 Prozent, womit also fast 14 Prozent unter Placebo verstorben waren. Für dieses Kollektiv gab es bisher, wie gesagt, keine zielgerichtete Therapie. Hier setzt Olaparib nun als neue Therapieoption an. Auch für dieses Hochrisikokollektiv muss das Ziel in diesem frühen Stadium natürlich sein, die Möglichkeit der Heilung aufrechtzuerhalten und die Sterbewahrscheinlichkeit aufgrund des Mammakarzinoms zu verringern.

Die OlympiA-Studie zeigt hier zum ersten Mal für eine adjuvante Therapie in diesem Anwendungsgebiet bei BRCA-Patientinnen einen klinisch relevanten Überlebensvorteil und gleichzeitig eine deutliche Verringerung des Vorkommens von Rezidiven. Ein Rezidiv – das muss man an dieser Stelle immer sagen – bedeutet, dass der Heilversuch bei der Patientin gescheitert ist. Die Patientin tritt also von einem potenziell kurativen Therapiesetting in eine palliative Therapiesituation über.

Das IQWiG hat die Ergebnisse der OlympiA-Studie insgesamt als durchaus robust eingestuft, vergibt also hier auch einen Hinweis für einen Zusatznutzen. Wie eben gesagt, schlägt das IQWiG hier aber eine Herabstufung auf einen geringen Zusatznutzen vor und begründet dies mit den Nebenwirkungen, was aus unserer Sicht nicht gerechtfertigt ist. Darauf möchte ich jetzt einmal kurz eingehen und das erklären.

Wir sehen in der OlympiA-Studie zwei sehr besondere Effekte, so mit der Risikoreduktion hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven um 35 Prozent, also einer deutlichen Verlängerung des rezidivfreien Überlebens, was insbesondere aus folgendem Grund relevant ist. Wie ich eben schon sagte, wurde im Placeboarm bereits bei jeder vierten Frau ein Rezidiv gesehen. Insofern ist es natürlich maßgeblich, diese Rezidive zu verhindern, um weiter die Chance auf Heilung für diese doch sehr jungen Frauen aufrechtzuerhalten. Zudem – auch das ist bemerkenswert – konnte zu diesem sehr frühen Zeitpunkt des Datenschnittes gezeigt werden, dass hier das Sterberisiko klinisch relevant signifikant um 32 Prozent reduziert werden konnte. Tatsächlich ist es für eine kurative Therapiesituation außergewöhnlich, dies in einer Studie zeigen zu können.

Schauen wir es uns einmal in absoluten Zahlen an: Im Placeboarm sind im Beobachtungszeitraum insgesamt 109 Frauen verstorben. Unter den Patientinnen, die eine Therapie mit Olaparib bekommen haben, sind insgesamt 34 Frauen weniger gestorben; also ein Drittel weniger Frauen, die verstorben sind. Das ist für die Patienten ein erheblicher Vorteil und eben kein, wie das IQWiG das einstuft, beträchtlicher Vorteil.

Wir sehen ja definitionsgemäß einen erheblichen Vorteil dann, wenn wir eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreichen. Das kann eine Heilung der Erkrankung oder aber eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer sein. Mit einer 32-prozentigen Risikoreduktion zu versterben und einer 35-prozentigen Risikoreduktion in Bezug auf die Entwicklung eines Rezidives, also das Scheitern des Heilversuches, liegen diese Voraussetzungen vor, und das eben auch in dem Kontext dieser jungen Frauen, die tatsächlich ihr ganzes Leben noch vor sich haben. Hier geht es eben darum, den Krebs zu heilen.

Auf der anderen Seite treten natürlich auch unter der Therapie mit Olaparib relevante Nebenwirkungen auf. Ich möchte sie auch gar nicht kleinreden. Im Wesentlichen geht es hier um Fatigue, um Anämie, es gibt gastrointestinale Nebenwirkungen, Übelkeit und Erbrechen. Alle diese Nebenwirkungen sind bekannt. Es zeigen sich – dies festzustellen ist ganz wichtig – keine neuen Sicherheitssignale. Diese Nebenwirkungen sind auch in der Fachinformation adressiert und mit konkreten Handlungsempfehlungen zum Umgang versehen: Das ist häufig eine Dosisreduktion oder eine vorzeitige Dosisunterbrechung. In der Stellungnahme haben wir noch mal dargestellt, dass diese Nebenwirkungen grundsätzlich transient sind, sie sind reversibel und in dem Zeitraum, da sie auftreten, auch gut behandelbar.

Wenn wir uns den Einfluss der Nebenwirkungen auf die Lebensqualität anschauen, dann sehen wir, dass die Lebensqualität im Olaparib-Arm vergleichbar ist mit der Lebensqualität im Placeboarm. Also ist auch da der Effekt für die Patientinnen auf jeden Fall offenbar tolerabel, und diese Nebenwirkungen der Therapie in dieser Indikation mit Olaparib sind auf zwölf Monate beschränkt. Diese Nebenwirkungen treten meistens relativ weit vorne auf, etwa in den ersten drei Monaten, und klingen dann tatsächlich auch zügig ab. Also, wir sehen in den Daten – das haben wir auch in der Stellungnahme noch einmal gezeigt –, dass sie sich tatsächlich wieder auf Placeboniveau reduzieren.

Wenn wir hier jetzt eine Abwägung treffen zwischen der Wirksamkeit auf der einen Seite und den Nebenwirkungen auf der anderen Seite, dann kann das nicht zu einer Abwertung führen, weil sich der Überlebensvorteil natürlich viel weiter fortschreibt. Ihn sehen wir im Beobachtungszeitraum, ihn sehen wir eben nicht nur für einen Zeitraum, wie wir es beispielsweise bei schweren UEs sehen, die bei den Patientinnen und Patienten nicht einmal für einen Monat andauern. Deshalb ist es nicht sachgemäß, hier eine solche Saldierung vorzunehmen.

Ich darf es noch einmal zusammenfassen: Die Existenz von bekannten Nebenwirkungen, die glücklicherweise maßgeblich transient und nahezu vollständig auch reversibel sind, die im Umgang gut handhabbar sind, kann nicht dazu führen, dass der erhebliche Mortalitätsvorteil am Ende in einem geringen Zusatznutzen mündet, sodass hier die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens angezeigt ist. – Damit, Herr Professor Hecken, möchte ich das Wort gerne an Sie zurückgeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Büchner, für diese Einführung. – Ich habe zunächst drei Fragen an die Kliniker, die auch alle in ihren Stellungnahmen adressiert worden sind und die Frau Büchner jetzt auch teilweise angesprochen hat.

Erster Punkt ist, dass als zVT für die vorliegende Therapiesituation beobachtendes Abwarten mit engem Monitoring bestimmt worden ist. Das hat Frau Büchner eben auch gesagt. Sie

haben der zVT auch zugestimmt und gesagt, dass sie adäquat ist. Wir haben jetzt gesehen, dass in der Studie OlympiA im Rahmen von Nachbeobachtungsvisiten durchgeführte Untersuchungen – jedenfalls auch nach Einschätzung des IQWiG – die Leitlinienempfehlungen nicht vollständig abbilden. Deshalb hier die Frage, ob und inwieweit das in der Studie durchgeführte Untersuchungsregime aus Ihrer Sicht eine geeignete Vergleichstherapie darstellt.

Zweiter Punkt; ich stelle die Fragen zusammengefasst, damit Sie dann auch im Zusammenhang darauf antworten können: Wir haben hier gesehen, dass in der neoadjuvanten Therapiesituation auch die Behandlung mit Platinsubstanzen erlaubt war, die in diesem Bereich nicht zugelassen sind. Das haben wir bereits in verschiedenen anderen Verfahren gesehen: Hier besteht eine Diskrepanz zwischen der Zulassung und der klinischen Praxis. Deshalb ganz wichtig: Könnten Sie uns erläutern, inwieweit Platinsubstanzen aus Ihrer Sicht eine geeignete Behandlung für die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen darstellten? Ich habe dazu in den Stellungnahmen gelesen, dass das auch vereinzelt in Leitlinien empfohlen werden soll.

Und der dritte Punkt – das war der letzte Punkt von Frau Büchner – ist die Herabstufung wegen der natürlich relevanten, aber temporären Nebenwirkungen. Da sprechen Sie in Ihren Stellungnahmen davon, zum Beispiel die DGS, dass die Nebenwirkungen bekannt seien, dass sie gut zu managen seien, dass nur selten ein deutlicher Verlust an Lebensqualität mit ihnen einhergehe und – das sagte Frau Büchner auch – sie nur zeitlich begrenzt seien. Deshalb wird hier jetzt noch einmal in Ergänzung zu dem, was DGGG und AGO sagen, auch davon gesprochen, die klinischen Erfahrungen zeigten, dass diese vorübergehenden unerwünschten Wirkungen in diesem Ausmaß von erkrankten Frauen in einer kurativen Situation durchaus akzeptiert werden.

Dazu würde ich gerne von Ihnen einmal etwas aus der klinischen Praxis hören. Als Erster hat sich Herr Professor Schmidt gemeldet. – Bitte schön, Herr Professor Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Das sind drei wichtige Fragen. Vielleicht fange ich mit der ersten Frage nach der Nachsorge an. Da sehen wir es tatsächlich so, dass die Nachsorgeempfehlungen, die letztendlich aus guten Gründen seit 1995 beim Mammakarzinom auf einer symptomatischen Nachsorge basieren, eigentlich weitgehend erfüllt sind. Also, die Bedenken, dass die Patientinnen nicht adäquat nachgesorgt worden wären, kann ich ganz ehrlich nicht nachvollziehen. Man sieht die Patienten am Anfang alle Vierteljahr, unterhält sich natürlich mit ihnen, schaut sich die Brust an, schaut, ob man einen Ultraschall von der Brust und gegebenenfalls eine Mammographie einmal im Jahr macht. Ich denke, das ist gelebte Realität, die eigentlich international seit geraumer Zeit so gemacht wird.

Zu dem zweiten Punkt, Platin: Sie hatten es ja bereits erwähnt; das hatten wir zuletzt, glaube ich, vorweihnachtlich bei der Anhörung zu Pembrolizumab letzten Endes besprochen. Es ist tatsächlich so, dass beim triple-negativen Mammakarzinom Platin bei einer neoadjuvanten Therapie in zahlreichen Studien sein Potenzial für eine deutliche Steigerung der pathologischen Komplettremission zeigen konnte.

Mittlerweile haben wir auch Studien, die groß genug waren, dass wir einen tatsächlichen Vorteil für das Überleben aus diesen Studien sehen können. Zuletzt ist vor ein paar Wochen in San Antonio eine Studie vorgestellt worden, die das ganz klar gezeigt hat. Sie haben es auch angesprochen: Es ist tatsächlich so, dass es in den Leitlinien – in den amerikanischen Leitlinien, aber auch in den europäischen Leitlinien – durchaus erwogen werden kann. Unsere deutsche Leitlinie reflektiert das auch und geht davon aus. Also, ich will natürlich nicht so weit gehen, dass es ein Kunstfehler wäre, ein triple-negatives Mammakarzinom mit einem erhöhten Risiko ohne Platin zu behandeln. Aber ich nehme an, dass alle meine Kolleginnen und Kollegen mit mir übereinstimmen, dass Platin bei einer neoadjuvanten Chemotherapie speziell beim triple-negativen Mammakarzinom aufgrund der kohärenten Evidenz mittlerweile ein absoluter Standard ist.

Noch einmal zu dem dritten Punkt, den Nebenwirkungen: Klar, auf der einen Seite ist das leider immer die Kehrseite von effektiven Therapien, zumal wenn es sich um gewissermaßen zusätzliche, um Add-On-Therapien handelt. Wir haben eine gesteigerte Rate an Nebenwirkungen. Das spiegelt sich auch in der Realität, wenn wir die Patientin sehen. Aber ich denke, der wesentliche Punkt ist: Auf der einen Seite sind das Nebenwirkungen, die, für sich betrachtet, zum Teil natürlich nicht angenehm sind.

Auf der anderen Seite: In der Abwägung – im Eingangsreferat war schon darauf hingewiesen worden – ist die Erfahrung absolut nachvollziehbar, dass, wenn man bei einer sehr kurzen Nachbeobachtungszeit hier schon einen realen Nutzen für das Gesamtüberleben hat, die Patienten tatsächlich sagen: Okay, dieses Jahr, was vielleicht mit Nebenwirkungen etwas überschattet ist, nehme ich auf jeden Fall in Kauf, wenn ich dafür im Schnitt, zumindest rein statistisch, ein längeres Überleben habe.

Von daher wäre ich auch mit dieser Herabstufung nicht d'accord, sondern denke, ein beträchtlicher Zusatznutzen ist das, was durch Olaparib erreicht werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Tesch, bitte.

Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO): Ich kann mich dem, was Herr Schmidt gesagt hat, eigentlich nur anschließen. Diese Therapie ist ein Durchbruch und ein Meilenstein für eine kleine Gruppe von familiär betroffenen Brustkrebspatientinnen, jungen Frauen in dieser Situation, die meistens diesen sehr aggressiven triple-negativen Brustkrebs bekommen. Diese Studie mit hoher Fallzahl hat international einen neuen Standard gesetzt; daran gibt es eigentlich keinen Zweifel.

Zu der Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie; Herr Schmidt hat es dargestellt: Es gab keine andere, die man bisher in diesem Kollektiv eingesetzt hat, in dieser Situation bei Hochrisikopatientinnen; also ist dann das Zuwarten, das Abwarten gerechtfertigt. Dies gilt für die adjuvante und für die neoadjuvante Therapie. In der Vergangenheit wurde nach neoadjuvanter Therapie ohne Erreichen einer pathologischen Komplettremission noch einmal eine Chemotherapie gegeben, die auch einen gewissen Benefit hat, aber keinen Überlebensvorteil. Also, hier sei noch einmal gesagt: Der große Überlebensvorteil bei diesen Patientinnen ist praktisch jetzt schon zu sehen, und wir werden sehen, was sich bei längerer Beobachtungszeit hat sich auch schon gezeigt hat, dass er sich eher noch verbessert.

Zweiter Punkt, neoadjuvant Platin. Auch dazu hat Herr Schmidt alles Wichtige gesagt. Es ist mittlerweile Standard, es ist in den Leitlinien verankert, und es wird getan, wenn die Patientin das tolerieren kann. Und es ist in der Regel gegeben, dass Platin einen Zusatznutzen hat und dann in der Situation adjuvant oder neoadjuvant bei triple-negativem Mammakarzinom auch tolerabel ist.

Auch zu den Nebenwirkungen ist praktisch das Wichtigste gesagt, nämlich dass die Nebenwirkungen im Vergleich zu anderen Substanzen, wo wir häufiger schwerwiegendere Nebenwirkungen sehen, in der Praxis eher gut toleriert werden, gut managebar sind, früher auftreten und dann natürlich auch individuell bei Patienten mit Übelkeit mehr behandelt werden können. Aber es gibt keine neuen schwerwiegenden Entzündungen oder Ähnliches. Die meisten Nebenwirkungen waren Labornebenwirkungen, die die Patientin nicht spürt.

Das Wichtigste ist hier auch ein Patient Reported Outcome in der Lebensqualität: Patienten haben das gar nicht als solch Belastendes angegeben, haben eine Lebensqualität trotz neuer Substanz, die Nebenwirkungen hat, die sehr gut und hinsichtlich der Kontrollgruppe vergleichbar ist. Also, für die Patientinnen und Ärzte stellen diese Nebenwirkungen keine größere Herausforderung dar. Die Patienten müssen eng geführt werden.

Aber noch einmal: Diese Nebenwirkungsrate beeinträchtigt nicht den Therapieerfolg und auch die relativ geringe Abbruchrate bei den Nebenwirkungen ist als vertretbar angesehen worden,

nämlich mit 10 Prozent, was eher gering ist. Unsere Fachgesellschaft und auch die ESMO hat für diese Substanz die höchste Note vergeben, die man geben kann, nämlich Stufe A, also ein absolut wichtiger, neuer Fortschritt in dieser Therapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt Frau Professor Lüftner. – Bitte schön, Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Herr Tesch hat gerade in seinem vorletzten Satz die Abbruchrate von 10 Prozent erwähnt. Ich bringe es mal in die Klinik: Versuchen Sie mal, einer Olaparib-Patientin das Olaparib wegzunehmen, mal abgesehen davon, dass es doch üblicherweise keinen Grund gibt. Aber die Patientinnen wissen ganz genau, worum es geht und dass es hier sozusagen im wahrsten Sinne des Wortes um die Wurst geht.

Frau Büchner hat es mit den hohen Rezidiv- und Mortalitätsraten in diesem einigermaßen kurzen Beobachtungszeitraum extrem schön dargestellt. Die Frauen wissen, dass sie ein hohes Risiko haben zu sterben, und sie wissen auch um den Nutzen von Olaparib. Das heißt, es ist ein Joint Effort von Doktor und Patient, dass diese Therapien gut managebar sind. Sie wollen das auch und tolerieren es auch in der gemeinsamen Supportivarbeit mit dem Doktor sehr, sehr gut. Warum? Weil sonst – das muss man sich auch mal klarmachen – nicht nur der kurative Ansatz flöten geht, weil diese Frauen ja dann extrem schnell sterben. Deswegen sind die Kurven ja so. Das wollte ich noch einmal sagen. Die Abbruchrate ist sehr gering, weil die Patientinnen das auch nicht hergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Hartkopf.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Frau Lüftner hat es eben auch erwähnt. Ich wollte ebenfalls noch einmal auf die Abbruchrate eingehen. Diese 10 Prozent sind für eine adjuvante Therapiestudie ausgesprochen gering.

Meiner Ansicht nach gibt es zwei oder drei Gründe, die dazu führen, dass sie so gering ist: Das ist erstens die doch hohe Effektivität, zweitens ist es das hohe Rückfallrisiko. Die Frauen sind sich dessen bewusst, dass sie meistens triple-negativ sind und sie zumeist einfach ein erhöhtes Rückfallrisiko haben. Drittens treten selten irgendwelche medizinisch bedrohliche Nebenwirkungen auf, aufgrund derer wir als Arzt die Notbremse ziehen und erklären müssten, die Therapie müsse abgebrochen werden. – Das heißt, diese Nebenwirkungen sind wirklich in der Regel oder fast nie in irgendeiner Form bedrohlich. Sie sind, wenn, dann für die Patientin unangenehm. Aber wie gesagt, in dem Wissen, dass die Patientin ein hohes Rückfallrisiko hat, ist sie auch bereit, diese transienten unangenehmen Nebenwirkungen auf sich zu nehmen, und das sind meiner Ansicht nach die Gründe, die zu dieser doch sehr niedrigen Abbruchrate führen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt bekommt Frau Müller das Wort. – Frau Müller, ich hatte Sie vorgenommen, weil Sie eben noch die Zwischenfrage an Herrn Professor Schmidt wegen der San-Antonio-Studie gestellt hatten. Deshalb habe ich Sie vorgezogen; dann kommt Frau Teupen. Also, das ist verwaltungsmäßig absolut korrekt abgewickelt. In Verwaltungsdingen sind wir ja genial. – Bitte schön, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Nein, das wollte ich auch nicht kritisieren. Ich dachte bloß, es wäre vielleicht übertrieben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe es auch nicht ernst gemeint. Das merken Sie, nicht?

Frau Dr. Müller: Okay, dann ist es gut. – Sie haben im Prinzip alle ganz relevanten Punkte angesprochen, Herr Professor Hecken. Zu der Saldierung dieser kurativen Therapiesituation und den Nebenwirkungen haben wir jetzt ausführliche Darlegungen von den Stellungnehmern gehört; dazu habe ich keine Nachfrage.

Aber ich wollte Herrn Schmidt noch mal fragen. Sie haben jetzt auf Folgendes verwiesen: Es ging um die Platinderivate, wobei sie neoadjuvant/adjuvant in der Studie bei ungefähr

25 Prozent gegeben wurden, die in Leitlinien tatsächlich auch schon empfohlen werden, aber eben nicht durchgehend in allen und nicht als Muss, wenn ich das richtig lese.

(Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Stimmt!)

Ja? – Korrigieren Sie mich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, er hat gesagt: Stimmt.

Frau Dr. Müller: Stimmt. – Entschuldigung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Für den Protokollführer: Ungebührlicher Zwischenruf von Schmidt (Mainz): „Stimmt!“, damit es zugeordnet werden kann. – Bitte schön, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Wir haben, wie Sie vielleicht wissen, auch eine laufende Off-Label-Beauftragung zu Platin, allerdings in einer späteren Therapielinie. Sie haben jetzt hier gesagt, dass sich in einer Studie jetzt auch ein OS-Vorteil bei triple-negativem Breast Cancer gezeigt hätte; so hatten Sie gesagt. Da gibt es natürlich eine hohe, aber nicht völlige Übereinstimmung zu den BRCA-Mutierten. Wir haben hier auch Hormonrezeptor-Positive in der Studie. Jetzt ist meine Frage: Bezieht sich die Studie speziell auf das triple-negative Breast Cancer, sind da die BRCA-Mutierten mit drin?

Und Sie hatten einen OS-Vorteil und den Fakt angesprochen, dass das jetzt in der San Antonio Breast Cancer Conference jetzt vorgestellt wurde. Meine Frage: Gibt es da schon Ergebnisse? Um was für eine Studie handelt es sich, und gibt es schon Ergebnisse, die sozusagen über ein Abstract hinausgehen? Das ist einfach interessehalber die Frage zu diesem Punkt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Vielen Dank, Frau Müller. Es ist tatsächlich so, dass diese Ergebnisse meines Wissens erst in Form eines Abstracts als Hauptvortrag in San Antonio vorgestellt worden war. Ob die jetzt in den drei Wochen zwischenzeitlich publiziert als Full Paper gekommen sind, müsste ich nachschauen; das kann ich nicht sagen. Was ich aber sagen kann: Es bezog sich ausschließlich auf triple-negative Patientinnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, okay, oder Nachfrage?

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. Genau, dann müssen wir das einfach ein bisschen monitorieren. Vielleicht kann die FB-Med das machen; vielleicht haben wir auch Subgruppenauswertungen zu den BRCA-Mutierten, die einen wichtigen Teil beim triple-negativen Mammakarzinom darstellen.

Dann habe ich noch eine weitere Frage an die Fachgesellschaften und an den pU; das ist aber eine reine wissenschaftliche Interessensfrage. In der Zulassungsstudie wurden ja Patientinnen nur mit einer Keimbahnmutation von BRCA1 und BRCA2 eingeschlossen. Meine Frage ist nur: Welche Rolle – beim Ovarialkarzinom ist das ja ein bisschen unterschiedlich – spielen eigentlich die somatischen Mutationen, also die nur im Tumor vorliegenden, nicht familiären Mutationen beim BRCA-mutierten Mammakarzinom?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Das ist eine ganz wichtige Frage, die uns natürlich auch als Kolleginnen und Kollegen sehr stark bewegt. Es gibt gewisse kleine Datensätze, also wenig umfangreiche Daten beim fortgeschrittenen Mammakarzinom, dass man einen „vergleichbaren“ Effekt auch bei den somatischen Mutationen sieht. Allerdings sind all diese Studien auf Phase-III-Niveau natürlich bei Keimbahn gelaufen.

Wir würden uns sicherlich wünschen, dass Studien dann in erlebbarer Zeit auch beim somatisch mutierten Mammakarzinom kommen. Bis jetzt müssen wir uns mit einem Analogschluss von einer relativ kleinen Phase-II-Studie helfen, die zumindest in die ähnliche Richtung geht, was ja auch vom Tumorbologischen nachvollziehbar ist. Es geht vor allen Dingen um Defekte in der DNA-Reparatur.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, okay?

Frau Dr. Müller: Das wäre dann eigentlich die Überleitung an den pU, den ich auch angesprochen habe, natürlich in der Richtung, ob Sie in dieser Hinsicht irgendetwas planen und warum Sie hier eigentlich nur Keimbahn-mutierte Patientinnen eingeschlossen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Büchner.

(Frau Prof. Dr. Lüftner: Darf ich dazu?)

– Ja, gerne.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich hatte mich noch nicht gemeldet, aber ich kann auch nach Frau Büchner sprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein. Sprechen Sie, Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Man muss sagen, Frau Müller hat mit der Spürnase eines Lawenhundes genau wieder dort hineingebohrt, wo man hineinbohren muss. Tatsächlich gibt es wenig Daten, und wir bekämen unglaublich gern auch Daten aus Studien oder auch aus der Real World zu Tumortestungen auf BRCA. Ich darf dazu nur sagen, dass wir allein schon die normale Testung in der Keimbahn an einzelnen Stellen, insbesondere für die rezeptor-positive Patientin, bei den Kostenträgern durchkämpfen müssen, also wirklich wie die Soldaten. Insofern ist dies eine absolute Lücke, die wir schließen müssen. Das hat nur leider Gottes in dem Fall mit der OlympiA-Studie nicht so viel zu tun; aber es ist eine absolute Lücke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Büchner.

Frau Dr. Büchner (AstraZenca): Ich würde das gerne an Herrn Willenbrock weitergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne, bitte.

Herr Dr. Willenbrock (AstraZenca): Das ist natürlich eine superspannende Frage. Leider können wir zu diesem Zeitpunkt nur sagen, dass es diese Daten rein für die Keimbahn-mutierten Trägerinnen bzw. Patienten gibt. Wünschenswert wäre es, aber die Daten dazu liegen uns nicht vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Und Sie planen da auch nichts?

Herr Dr. Willenbrock (AstraZenca): Derzeit ist das im Entwicklungsprogramm von Olaparib nicht vorgesehen, nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Frage beantwortet, Frau Müller? Okay.

(Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank!)

Dann Frau Teupen.

Frau Teupen: Wir wollten noch einmal kurz zu den Abbruchraten kommen. Sie, die Sachverständigen, haben ja eindrucklich beschrieben, dass es für diese Art von Therapien eine niedrige Abbruchrate ist. Ich will aber noch mal eine Frage dazu an den Hersteller richten; denn wir haben gegenüber Placebo ja doch doppelt so hohe Abbruchraten, obwohl die Patienten in dieser Situation einen hohen Druck haben.

Ich hatte das so verstanden, Sie hatten es so erklärt in Ihrer Einführung, dass die Patienten eigentlich vom kurativen zum palliativen Setting hinüberwechseln. Vielleicht können Sie das noch einmal sagen. Ich habe es auf jeden Fall so verstanden, dass das noch mal eine Erklärung wäre, warum dann doch einige Patienten die Therapie abbrechen, und zwar bei auf jeden Fall guter Lebensqualität in beiden Armen. Das wäre die eine Frage.

Außerdem haben wir noch eine andere Frage. Die Zulassung hierfür umfasst Patientinnen und Patienten. In dieser Indikation gibt es, glaube ich, nur unter 1 Prozent Männeranteil. Können Sie aus Sicht der Experten noch etwas dazu sagen, ob man – es sind ja wohl einige Männer in der Studie gewesen; man konnte nicht so schnell finden, wie viele es waren – die Aussagen,

die wir für die Frauen treffen, auch für die Männer treffen kann? Eine Aussage dazu aus Sicht der Experten würde uns sehr interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Das ist natürlich eine wichtige Frage. Das Problem ist – oder was heißt Problem? –, das Luxusproblem ist, dass Männer halt sehr selten an Brustkrebs erkranken. Das heißt, seit jeher orientieren wir uns bei unseren Empfehlungen für Männer an der sehr umfassenden Evidenz, die bei Frauen generiert wurde, und es gibt auch keine Hinweise, dass es grundsätzlich schlechter funktionieren sollte. Das heißt also, jetzt ganz konkret: Sollte ich einmal einen Mann kennenlernen, behandeln dürfen, der ein Mammakarzinom hatte und eine BRCA-Mutation hat, dann würde ich ihn mit gutem Gewissen mit Olaparib behandeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Hartkopf.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Nur eine kurze Ergänzung. Ich stimme dem, was Herr Professor Schmidt gesagt hat, voll und ganz zu. Wir haben zu wenig Männer mit Brustkrebs, als dass man große Studien durchführen könnte. Wir behandeln Männer analog wie Frauen, und ich finde es gerade hier wichtig, dass die Zulassung auch Männer inkludiert, weil gerade bei Männern häufiger die BRCA-Mutationen vorliegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hartkopf. Können Sie vielleicht auch noch – dann aber auch Frau Lüftner – einen Satz zu der Abbruchrate sagen? Frau Teupen hatte dazu dezidiert nachgefragt. Sie haben gesagt – ich glaube, Sie waren es, Frau Lüftner, Sie aber auch, Herr Hartkopf –, die 10 Prozent seien eigentlich auf einem Level, wo man sagen kann: Es ist sehr niedrig.

Sie hatten formuliert, Frau Lüftner: „Die Frauen werden sich mit Händen und Füßen wehren, wenn man ihnen das Olaparib wegnimmt“, wobei ich glaube, „mit Händen und Füßen“ hatten Sie so nicht gesagt; dies setze ich hinzu, damit wir das Protokoll nicht verfälschen. Aber Frau Teupen hatte dann gesagt, es falle doch auf, dass man hier deutlich mehr Studienabbrüche als im Vergleichsarm hat. Also, da war noch mal eine gezielte Nachfrage. – Herr Hartkopf, Sie hatten sich eben auch dazu geäußert.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Ja, wie gesagt, ich finde 10 Prozent nicht hoch, wenn man es mit anderen Studien in der adjuvanten Situation vergleicht, mit Substanzen, die aus meiner Sicht auch eine gute Verträglichkeit haben. Zum Beispiel waren es bei CDK4/6-Inhibitoren deutlich mehr Studienabbrecher. Ich weiß jetzt die Zahlen nicht auswendig, aber ich glaube, da ging es um Abbruchraten um die 20 Prozent – vielleicht korrigieren mich meine Kollegen –, aber sie waren definitiv höher.

Natürlich verursacht die Therapie Nebenwirkungen. Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung sind die Ergebnisse der Studie nicht bekannt, wobei man natürlich aufgrund des Mechanismus von Olaparib und der Daten, die man aus der metastasierten Situation kannte, große Hoffnung hatte, dass das etwas bringt. Aber letzten Endes war der Patientin, die sich dafür entschieden hat, die Therapie abubrechen, zu dem Zeitpunkt auch noch gar nicht klar, ob das eine wirksame Therapie ist oder nicht. Und so kann ich mir doch durchaus vorstellen, dass eine Patientin sagt: Ich habe jetzt zwei, drei Tage Übelkeit gehabt, ich möchte nicht weiter an der Studie teilnehmen. Ich denke, dass in der Realität die Abbruchraten wahrscheinlich ähnlich bzw. jetzt in Kenntnis der Daten sogar eher niedriger sein werden. Die Compliance ist aus meiner Erfahrung bei dieser Therapie sehr hoch, zumindest höher, als wir das von der endokrinen Therapie kennen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Da würde ich mich gerne anschließen. Es ist ein Jahr – das müssen wir uns einfach mal vor Augen führen –, und das wollen die Patientinnen schon auch

sozusagen durchhalten, weil sie den Effekt kennen. Völlig klar, es gibt immer mal wieder eine Patientin, bei der man das entweder wirklich durch supportive Therapie nicht hinkriegt oder die schlichtweg therapiemüde ist; denn sie haben üblicherweise eine neoadjuvante intensive Chemotherapie hinter sich gebracht, und das ist durchaus anstrengend.

Die Männer sind ein extrem gutes Thema. Ich habe einen solchen BRCA-positiven Patienten, den ich mit Olaparib behandle. Ich erinnere noch einmal daran, dass die Männer mit Mammakarzinom üblicherweise in einem höheren Tumorstadium kommen als die Frauen. Das heißt, da ist der Bedarf an weiteren Therapieformen wesentlich größer. Wir werden das Olaparib auch noch beim Prostatakarzinom einsetzen.

Zudem fordern die Selbsthilfegruppen von BRCA-positiven Männern dringlich, dass man sie jetzt auch auf dem Schirm hat. Das heißt, ehrlich gesagt, ist es extrem wichtig, dass hier auch Männer behandelt wurden und dass die Zulassung auch Männer betrifft, weil da die medizinische Notwendigkeit mindestens genauso hoch ist, wenn nicht höher, weil üblicherweise bei Diagnosestellung ein höheres Tumorstadium besteht, denn die männliche Brustdrüse hat die Welt nicht auf dem Schirm.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Teupen, sind die Fragen beantwortet?

Frau Teupen: Ja. Aber ich hätte noch gern an Frau Büchner die Frage gestellt, –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Teupen: – ob sie versucht, noch einmal eine Erklärung für diese Abbruchrate gegenüber Placebo zu geben, weil sie in der Einführung gesagt hat, dass die Patienten letztlich von kurativ zu palliativ gehen und deshalb vielleicht dann auch in Einzelfällen die Therapie abbrechen. Vielleicht habe ich es auch falsch verstanden. So habe ich es zumindest wahrgenommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Büchner.

Frau Dr. Büchner (AstraZenca): Das habe ich tatsächlich so nicht gesagt oder nicht sagen wollen. Das war dann ein Missverständnis. Das, was ich mit dem Übergang „vom kurativen ins palliative Setting“ meinte, findet dann statt, wenn die Frau rezidiert: Wenn sich ein Rezidiv bildet, dann sind wir nicht mehr im kurativen Setting, sondern bewegen uns dann in einer palliativen Therapiesituation. Das wollte ich gar nicht auf die Abbruchraten beziehen; das habe ich dann irgendwie falsch ausgedrückt, wenn das so rübergekommen sein sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, ich hatte Sie aber auch so verstanden, wie Sie es jetzt ausgedrückt haben, und damit haben Sie ja gerade den Wert der Verlängerung bis zum Eintritt eines Rezidives unterstreichen wollen. So war es bei mir angekommen; aber das sehen wir auch im Wortprotokoll.

Frau Dr. Büchner (AstraZenca): Genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Frau Teupen?

(Frau Teupen: Ja, vielen Dank, alles klar!)

– Okay. – Weitere Fragen, bitte! – Keiner mehr? – Nein, ich sehe niemanden mehr. Okay. – Dann gebe ich Ihnen, Frau Büchner, noch einmal die Möglichkeit, kurz zusammenzufassen.

Frau Dr. Büchner (AstraZenca): Es ist hoffentlich deutlich geworden, dass Olaparib in diesem sehr kleinen Kollektiv einen großen Mehrwert bietet, der eben nicht durch die auftretenden Nebenwirkungen geschmälert wird. Das wäre, glaube ich, der Punkt, den wir hierbei als ganz maßgeblich zu berücksichtigen sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Büchner, herzlichen Dank an unsere klinischen Experten dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich bei unseren Beratungen berücksichtigen.

Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich wünsche Ihnen, sofern Sie nicht weiter bei uns bleiben, einen schönen Resttag, obwohl es draußen regnet. Danke schön, dass Sie uns wieder Ihr Wissen oder einen Teil Ihres Wissens hier preisgegeben haben. – Danke schön und tschüss!

Schluss der Anhörung: 10.47 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2021-B-276 Olaparib

Stand: Oktober 2021

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Olaparib

[zur adjuvanten Behandlung von BRCA-mutiertem, HER2-negativen Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“. Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung für das - HER2-positive Mammakarzinom - fortgeschrittene, metastasierte Mammakarzinom
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	- Strahlentherapie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Richtlinie zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V; Anlage 3; Inkrafttreten: 7. Oktober 2020 - Anforderungen an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen für Patientinnen mit Brustkrebs Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung); in Kraft getreten am 20. März 2019 - Protonentherapie beim Mammakarzinom Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind: - Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Olaparib L01XK01 Lynparza®	Zugelassenes Anwendungsgebiet: 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.
Antiestrogene	
Tamoxifen L02BA01 z.B. Tamoxifen AbZ	- Adjuvante Therapie nach Primärbehandlung des Mammakarzinoms - [...]
Aromataseinhibitoren	
Anastrozol L02BG03 generisch	Anastrozol ist angezeigt für die: - [...] - Adjuvante Behandlung des hormonrezeptor-positiven frühen invasiven Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen - Adjuvante Behandlung des hormonrezeptor-positiven frühen invasiven Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen, die bereits 2 bis 3 Jahre adjuvant Tamoxifen erhalten haben.
Exemestan L02BG06 generisch	Exemestan ist angezeigt für die adjuvante Behandlung eines Östrogenrezeptorpositiven, invasiven frühen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach 2 bis 3 Jahren adjuvanter Initialtherapie mit Tamoxifen. [...]

Letrozol L02BG04 generisch	- Adjuvante Therapie postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptor-positivem primärem Mammakarzinom. - Erweiterte adjuvante Therapie des hormonabhängigen primären Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach vorheriger adjuvanter Standardtherapie mit Tamoxifen über 5 Jahre. - [...] Bei Patientinnen mit hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom ist die Wirksamkeit nicht belegt.
Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga	
Leuprorelin L02AE02 z.B. Enantone-Gyn®	- Mammakarzinom prä- und perimenopausaler Frauen, sofern eine endokrine Behandlung angezeigt ist. - [...]
Goserelin L02AE03 z.B. Zoladex®-Gyn	- Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom (prä- und perimenopausale Frauen), bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist. - [...]
Triptorelin L02AE04 Pamorelin® LA 3,75 mg	<u>Mammakarzinom</u> Zur adjuvanten Behandlung in Kombination mit Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs im Frühstadium und hohem Rezidiv-Risiko, für die der prämenopausale Status nach Chemotherapie bestätigt ist.
Zytotoxische Chemotherapien	
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan®	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms nach Resektion des Tumors beziehungsweise Mastektomie - [...]
Docetaxel L01CD02 generisch	Brustkrebs Docetaxel ist in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid angezeigt für die adjuvante Therapie von Patientinnen mit: - operablem, nodal positivem Brustkrebs, - operablem, nodal negativem Brustkrebs. Bei Patientinnen mit operablem, nodal negativem Brustkrebs sollte die adjuvante Therapie auf solche Patientinnen beschränkt werden, die für eine Chemotherapie gemäß den international festgelegten Kriterien zur Primärtherapie von Brustkrebs in frühen Stadien infrage kommen. [...]

Doxorubicin L01DB01 z.B. Adrimedac	Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: - Mammakarzinom. - [...] Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.
Epirubicin L01DB03 generisch	Epirubicin wird zur Behandlung verschiedener Neoplasien eingesetzt, einschließlich: - Mammakarzinom - [...]
Fluorouracil L01BC02 Ribofluor	- Adjuvante Therapie des primären invasiven Mammakarzinoms - [...]
Methotrexat L01BA01 z.B. Methotrexat-medac	Mammakarzinome: - in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur adjuvanten Therapie nach Resektion des Tumors oder Mastektomie sowie zur palliativen Therapie im fortgeschrittenen Stadium. [...]
Paclitaxel L01CD01 generisch	<u>Mammakarzinom</u> Im Rahmen einer adjuvanten Therapie ist Paclitaxel zur Behandlung von Patientinnen mit Lymphknoten-positivem Mammakarzinom nach vorangegangener Therapie mit Anthracyclinen und Cyclophosphamid (AC) angezeigt. Die adjuvante Behandlung mit Paclitaxel kann als Alternative zu einer verlängerten AC-Therapie betrachtet werden. [...]
Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat Teva	Vincristinsulfat-Teva® 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: - Soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom. - [...]

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2021-B-276 (Olaparib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 6. September 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	7
2 Systematische Recherche	7
3 Ergebnisse.....	8
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte.....	8
3.2 Cochrane Reviews.....	18
3.3 Systematische Reviews.....	18
3.4 Leitlinien.....	25
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	53
Referenzen	55

Abkürzungsverzeichnis

AC	Adriamycin/Cytosan
AI	Aromatase-Inhibitor
AMED	Allied and Complementary Medicine Database
ANA	Anastrozol
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BAnz	Bundesanzeiger
BL	Baseline
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CES-D	Center for Epidemiological Studies – Depression Scale
CGPP	Clinical Guidelines Practice Portal
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
CMF	Cyclophosphamid/Methotrexat/Fluorouracil
CTX	Chemotherapy
DFS	Krankheitsfreies Überleben
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DKH	Deutsche Krebshilfe
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EK	Expertenkonsens
EORTC QLQ	European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire
Embase	Excerpta Medica Database
ER	Östrogenrezeptor

ES	Endocrine Subscale
EXE	Exemestan
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy
FU	Follow-Up
G	Grading
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GnRHa	Gonadotropin-releasing hormone agonist
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
Gy	Gray
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HR	Hormonrezeptor
HR-QOL	Health-Related Quality of Life
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LASA	Linear Analogue Scale Assessment
LET	Letrozol
LK	Lymphknoten
LoE	Level of Evidence
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MENQOL	Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire
NA	Not Applicable
NCCP	National Cancer Control Programme
NCEC	National Clinical Effectiveness Committee

NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NR	Not Reported
NZGG	New Zealand Guidelines Group
OS	Gesamtüberleben
PACIS	Personal Adjustment to Chronic Illness Scale
PFS	Progressionsfreies Überleben
PgR	Progesteronrezeptor
PL	Placebo
PMRT	Postoperative Strahlentherapie
QOL	Quality of Life
RCP	Royal College of Physicians
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie Randomized Controlled Trial
RSCL	Rotterdam Symptom Checklist
RTX	Radiotherapy
SCL	Symptom Checklist Depression Scale
SF-36	Short Form 36-Item Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TAM	Tamoxifen
TC	Docetaxel/Cyclophosphamid
TOR	Toremifen
TRIP	Turn Research into Practice Database

UE	Unerwünschte Ereignisse
VAS	Visual Analogue Scale
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Mammakarzinom* durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am 11.01.2021 durchgeführt, die Folgerecherche am 19. August 2021. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherche übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 5296 Referenzen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 14 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020 [5].

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V; Anlage 3: Anforderungen an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen für Patientinnen mit Brustkrebs in der Fassung vom 20. März 2014 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 26. Juni 2014 B3 AT 26. August 2014 B2) in Kraft getreten am 1. Juli 2014; zuletzt geändert am 06. August 2020 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 06.10.2020 B3) Inkrafttreten: 7. Oktober 2020

1.4.3 Strahlentherapie des Brustkrebses

1.4.3.1 Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation

Die perkutane Strahlentherapie verbessert die lokale Tumorkontrolle und das Gesamtüberleben. Eine homogene Nachbestrahlung des verbleibenden Brustgewebes einschließlich der angrenzenden Thoraxwand ist nach brusterhaltendem operativen Vorgehen grundsätzlich indiziert. Eine zusätzliche lokale Dosisaufsättigung (Boost) des Tumorbettes senkt in allen Altersgruppen die lokale Rezidivrate ohne zu einem signifikanten Überlebensvorteil zu führen.

Bei älteren Patientinnen mit geringem Rezidivrisiko soll unter Abwägung der Vor- und Nachteile über die Durchführung einer Boostbestrahlung entschieden werden. Bei älteren Patientinnen mit geringem Rezidivrisiko, die eine adjuvante endokrine Therapie erhalten, kann unter Berücksichtigung der Vor- und Nachteile der Verzicht auf eine perkutane Bestrahlung erwogen werden.

Das Konzept zur adjuvanten Strahlentherapie, insbesondere bei geplantem Einsatz einer hypofraktionierten Strahlentherapie versus einer konventionell fraktionierten Strahlentherapie, ist patientenbezogen interdisziplinär festzulegen.

Bei Wahl einer Hypofraktionierung sollte ein in Studien geprüftes Fraktionierungsschema verwendet werden.

1.4.3.2 Strahlentherapie nach Mastektomie

Eine postoperative Radiotherapie der Thoraxwand senkt das Risiko eines lokoregionären Rezidivs und verbessert das Gesamtüberleben bei Patientinnen mit hohem Lokalrezidivrisiko. Sie ist insbesondere bei folgenden Konstellationen indiziert:

- bei Patientinnen mit T3/T4-Tumoren, inklusive inflammatorisches Karzinom,
- bei Befall von vier und mehr axillären Lymphknoten,
- bei inkompletter Tumorentfernung (R1-/R2-Resektion).

Nach primärer systemischer Therapie soll sich die Indikation zur Radiotherapie nach der prätherapeutischen T- und N-Kategorie, unabhängig vom Ausmaß des Ansprechens auf die primäre systemische Therapie, richten.

1.4.3.3 Strahlentherapie der Lymphabflusswege

Bei der individuellen Entscheidungsfindung über eine Bestrahlung der Lymphabflusswege ist zwischen dem Risiko eines lokoregionären Rezidivs und dem Risiko der erhöhten Morbidität abzuwägen.

Eine Indikation für eine Bestrahlung der Axilla besteht nur bei markoskopischem Resttumor der Axilla (R2).

Die Bestrahlung der supra-/infraklavikulären Lymphknoten wird empfohlen bei:

- Befall von vier und mehr axillären Lymphknoten,
- Befall des Level III der Axilla,
- Indikation zur Bestrahlung der Axilla.

Bei ein bis drei befallenen axillären Lymphknoten ist die Entscheidung zur Radiotherapie unter Berücksichtigung der individuellen Risikofaktoren zu fällen.

1.4.4 Systemische adjuvante Therapie (endokrine Therapie, Chemotherapie und Antikörpertherapie)

Für alle Patientinnen muss nach individueller Nutzen-Risikoabwägung die Einleitung einer adjuvanten systemischen Therapie geprüft werden.

Die Entscheidung über die Empfehlung einer adjuvanten Therapie richtet sich nach den individuell vorliegenden prognostischen und prädiktiven Faktoren. Dazu gehören insbesondere das Grading und gegebenenfalls weitere tumorspezifische Kriterien z. B. Proliferationsfaktoren, die in ihrer Bedeutung als prognostische Marker international kontrovers diskutiert werden, der Hormonrezeptorstatus, der HER2-Status, die Tumorgröße, der Lymphknotenstatus und der Menopausenstatus, Alter und Komorbidität sind ebenfalls zu berücksichtigen.

Die betroffenen Patientinnen müssen unterschiedlichen Risikogruppen zugeordnet werden.

Zu der Gruppe mit niedrigem Risiko gehören Patientinnen, unabhängig vom Menopausenstatus, die alle die folgenden Bedingungen erfüllen müssen:

- Patientinnen mit 35 Jahren oder älter,
- Tumordurchmesser ≤ 2 cm,
- Grading I,
- positiver Hormonrezeptorstatus (Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor),
- negativer HER2-Status,
- negativer Lymphknotenstatus.

Alle anderen Patientinnen haben ein erhöhtes Risiko.

Jede Patientin mit positivem Hormonrezeptorstatus soll eine endokrine Therapie erhalten.

Bei Patientinnen mit erhöhtem Risiko und rezeptornegativem Befund sollte eine Chemotherapie in Betracht gezogen werden. Die Chemotherapie muss in ausreichend hoher Dosierung und ausreichend lange erfolgen.

Bei Patientinnen mit erhöhtem Risiko und rezeptorpositivem Befund ist entweder die alleinige endokrine Therapie oder die Kombination von Chemotherapie mit endokriner Therapie zu erwägen.

Bei Patientinnen mit HER2 positiven Tumoren (ab Stadium pT1c und/oder LK Befall) soll eine Behandlung mit Trastuzumab erfolgen.

Wirksame Begleitmaßnahmen, insbesondere eine ausreichende Antiemese, sind Bestandteil der systemischen Therapie.

1.4.4.1 Differenzierter Einsatz der endokrinen Therapie

Jede Patientin mit positivem Hormonrezeptorstatus soll eine endokrine Therapie erhalten, die mindestens fünf Jahre fortgeführt wird. Zum Einsatz kommen für das jeweilige Anwendungsgebiet geprüfte und zugelassene Wirkstoffe unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen sowie individueller Risiken und Komorbiditäten.

In Abhängigkeit vom Menopausenstatus sollen folgende Therapieregime angeboten werden:

I. Für die ersten 5 Jahre der Therapie

Bei prä- und perimenopausalem Status:

Tamoxifen für 5 Jahre

Bei postmenopausalem Status:

Folgende Therapieregime sind einsetzbar:

- Sequentielle Therapie für 5 Jahre (Tamoxifen gefolgt von Aromataseinhibitor bzw. Aromataseinhibitor gefolgt von Tamoxifen),
- Tamoxifen für 5 Jahre,
- Aromataseinhibitor für 5 Jahre.

Sofern aufgrund von Nebenwirkungen, Änderungen der individuellen Risikokonstellation bzw. Auftreten von Komorbiditäten die Fortführung der vereinbarten Therapie nicht möglich ist, sollte ein Wechsel auf eine andere endokrine Therapie (Tamoxifen oder Aromataseinhibitor) vor einem endgültigen Abbruch der Therapie in Erwägung gezogen werden.

II. Erweiterte endokrine Therapie

Eine Fortführung der endokrinen adjuvanten Therapie über 5 Jahre hinaus für bis zu 10 Jahre Gesamttherapiedauer sollte auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Bei weiterhin prä- oder perimenopausalem Status:

Angebot der Fortführung der Tamoxifentherapie bis zur Komplettierung von 10 Jahren Gesamttherapiedauer.

Bei postmenopausalem Status:

Angebot der Fortführung der Tamoxifentherapie für weitere 5 Jahre oder der Wechsel auf einen Aromataseinhibitor.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020 [6].

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 (S. 4 466) vom 17.06.2006, zuletzt geändert am 17.09.2020; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 07.01.2021 B2), in Kraft getreten am 08.01.2021

§ 4 Ausgeschlossene Methoden

(1) Im Rahmen der Krankenhausbehandlung sind folgende Methoden von der Erbringung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung ausgeschlossen, wobei die Durchführung klinischer Studien hiervon unberührt bleibt:

3 Protonentherapie

3.5 Protonentherapie beim Mammakarzinom

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2010 [4].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI – Off-Label-Use; Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau vom 20. Mai 2010 Die Anlage VI wird in Teil B wie folgt ergänzt:

„IV. Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau“

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2016 [8].

Aromatasehemmer beim Mammakarzinom der Frau

Zielsetzung

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind:

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Aromatasehemmern im Vergleich zu einer anderen Behandlungsoption, insbesondere die Behandlung mit Tamoxifen unter Beachtung der verschiedenen Therapieregimens für Aromatasehemmer,
- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Aromatasehemmern im Vergleich untereinander und
- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Aromatasehemmern im Vergleich zu Placebo oder keiner Behandlung

jeweils bei Patientinnen mit Mammakarzinom im frühen und fortgeschrittenen Krankheitsstadium hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Methodik

Population:

Frauen mit Mammakarzinom im frühen und fortgeschrittenen Stadium

Intervention:

Aromatasehemmer (Anastrozol, Exemestan und Letrozol)

Komparator:

Aromatasehemmer untereinander, Tamoxifen, weitere Antiöstrogene (z. B. Toremifen oder Fulvestrant), Placebo beziehungsweise keine Behandlung.

Endpunkte:

Gesamtüberleben, symptomatische Tumorprogression, Morbidität: progressionsfreies (PFS) beziehungsweise krankheitsfreies (DFS) Überleben (sofern sich aus der Operationalisierung dieser Endpunkte eine Patientenrelevanz ergab), Morbidität: Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden anhand von allgemeinen und spezifischen Nebenwirkungen untersucht. Bei den allgemeinen Nebenwirkungen wurden die Endpunkte schwere unerwünschte Ereignisse (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events [CTCAE]-Grade 3 und 4), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Therapie- oder Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (UE) bewertet. Die spezifischen Nebenwirkungen wurden anhand der Frakturen (UE), Neoplasien (als SUE), zerebrovaskulären Ereignisse (als SUE), kardiovaskulären Ereignisse (als SUE), allgemeinen thromboembolischen Ereignisse (als SUE) und endokrinen Nebenwirkungen operationalisiert.

Recherche/Suchzeitraum

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien ist in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt worden:

- Suche nach Primärstudien in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE and Embase parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) and Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)

Die letzte Suche fand am 23.06.2015 statt.

Ergebnisse

Insgesamt wurden für die Nutzenbewertung 19 Studien eingeschlossen (12 zum frühen, 7 zum fortgeschrittenen Mammakarzinom). (⇒ Anhang Tabelle 1)

Frühes Mammakarzinom

Therapiebeginn mit einem Aromatasehemmer nach operativem Eingriff ohne Vorbehandlung mit Antiöstrogenen (Upfronttherapie)

Für die Therapie ohne Vorbehandlung mit Antiöstrogenen (Upfronttherapie) sind nur die beiden Wirkstoffe Anastrozol und Letrozol zugelassen. Zu beiden liegen hauptsächlich Studien vor, in denen eine kontinuierliche Behandlung vs. Tamoxifen über 5 Jahre verglichen wurde.

Für die Upfronttherapie ergibt sich aus den vorliegenden Studien ein Zusatznutzen für die Aromatasehemmer im Endpunkt Gesamtüberleben im Vergleich zu Tamoxifen. Dabei unterscheidet sich die Ergebnissicherheit zwischen den beiden für diese Therapiestrategie zugelassenen Wirkstoffen: Für Anastrozol gibt es einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, für Letrozol gibt es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen. Aus dem direkten Vergleich zwischen den beiden Wirkstoffen (1 Studie) zeigt sich allerdings kein Vor- oder Nachteil für einen der beiden Aromatasehemmer im Endpunkt Gesamtüberleben.

Für beide Wirkstoffe Anastrozol und Letrozol zeigt sich zudem ein Hinweis auf einen Zusatznutzen gegenüber Tamoxifen im Endpunkt Rezidivfreiheit (DFS).

Zum Endpunkt Symptomatik liegen keine Daten vor, sodass sich hierfür kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen ergibt.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen nur zu Anastrozol Daten vor. Aus diesen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Anastrozol gegenüber Tamoxifen. Mangels Daten ergibt sich auch für Letrozol kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber Tamoxifen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Für den Komplex Nebenwirkungen zieht sich zusammenfassend ein Vorteil für die Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen. Dieser beruht auf einem Hinweis auf einen geringeren Schaden gegenüber Tamoxifen bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) insgesamt. Für Abbrüche wegen UE gibt es nur für Anastrozol einen Hinweis auf einen geringeren Schaden gegenüber Tamoxifen, für Letrozol gibt es keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden. Bei spezifischen UE gibt es sowohl Vor- als auch Nachteile der Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen: Frakturen treten häufiger auf (für beide Wirkstoffe Hinweise auf einen höheren Schaden), thromboembolische Ereignisse treten seltener auf (für Anastrozol Hinweis auf, für Letrozol Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden). Schließlich ergibt sich aus dem direkten Vergleich zwischen den beiden Aromatasehemmer ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Letrozol gegenüber Anastrozol im Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse.

Studien zur Sequenztherapie (Therapiebeginn mit einem Aromatasehemmer mit anschließendem Wechsel auf ein Antiöstrogen)

Des Weiteren liegen Ergebnisse zu einer auf 2 bis 3 Jahre verkürzten Aromatasehemmerbehandlung mit anschließendem Wechsel auf Tamoxifen vor, und zwar aus einer Sequenzstudie zu Letrozol. Es ist davon auszugehen, dass die Therapieentscheidung für einen Wechsel von einer Aromatasehemmertherapie auf ein Antiöstrogen (hier Tamoxifen) im klinischen Alltag immer unter Hinzuziehung der Erkenntnisse aus der Vorbehandlung erfolgt (z. B. Auftreten von Nebenwirkungen oder Rezidiven). Studien zur Sequenztherapie, in denen diese Erkenntnisse nicht berücksichtigt werden, sind daher von untergeordneter praktischer Bedeutung. Aus den Ergebnissen der vorliegenden Sequenzstudie zu Letrozol kann insbesondere nicht abgeleitet werden, dass eine auf 2 bis 3 Jahre verkürzte Therapiedauer mit einer 5-jährigen Therapiedauer mit Letrozol gleichwertig ist. Auf die Darstellung der Ergebnisse der Sequenzstudie wird daher an dieser Stelle verzichtet.

Therapiewechsel auf einen Aromatasehemmer nach 2- bis 3-jähriger Vorbehandlung mit einem Antiöstrogen (Switchtherapie)

Für die Switchtherapie sind nur die Wirkstoffe Anastrozol und Exemestan zugelassen. Zu beiden Wirkstoffen liegen Studien vor, in denen ein Wechsel auf eine Aromatasehemmertherapie nach Vorbehandlung mit Tamoxifen mit der Fortführung der Tamoxifenbehandlung verglichen wurde.

Im Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich für beide Wirkstoffe Anastrozol und Exemestan ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber Tamoxifen.

Für den Endpunkt Rezidivfreiheit (DFS) zeigt sich für beide Wirkstoffe Anastrozol und Exemestan ein Hinweis auf einen Zusatznutzen gegenüber Tamoxifen.

Für den Endpunkt Symptomatik liegen keine Daten vor, sodass sich hierfür kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen ergibt.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen die vorliegenden Studien keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen.

Für den Komplex Nebenwirkungen zeigt sich zusammenfassend sowohl für Anastrozol als auch für Exemestan ein Vorteil gegenüber Tamoxifen. Dieser beruht auf einem geringeren Schaden bei SUE insgesamt (Anastrozol: Beleg, Exemestan: Hinweis). Abbrüche wegen UE treten weder unter Anastrozol noch unter Exemestan häufiger oder seltener als unter Tamoxifen auf. Für das spezifische UE Frakturen ergibt sich sowohl für Anastrozol als auch für Exemestan ein Hinweis auf einen höheren Schaden gegenüber Tamoxifen. Für andere

spezifische UE zeigt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden der Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen.

Erweiterte Therapie mit einem Aromatasehemmer nach Abschluss einer 5-jährigen Tamoxifenbehandlung

Für die erweiterte Therapie ist nur der Wirkstoff Letrozol zugelassen.

Aus den zu Letrozol vorliegenden Daten ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen im Endpunkt Gesamtüberleben. Für den Endpunkt Rezidivfreiheit (DFS) ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen. Dem steht ein Hinweis auf einen Schaden im Endpunkt Abbruch wegen UE gegenüber. Im Endpunkt schwere UE zeigt sich kein Schaden für Letrozol, Daten zum Endpunkt SUE fehlen. Für den Endpunkt Frakturen zeigt sich ein Effekt zuungunsten von Letrozol. Die Daten sind jedoch hoch verzerrt, insgesamt kann ein Schaden für Letrozol nicht ausgeschlossen werden. Für weitere spezifische UE fehlen entsprechende Daten.

Neoadjuvante Therapie

Für die neoadjuvante Therapie ist nur der Wirkstoff Letrozol zugelassen.

Zur neoadjuvanten Therapie mit Letrozol wurde keine relevante Studie identifiziert. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen einer neoadjuvanten Therapie mit Letrozol.

Zusammenfassung

Sowohl für die Upfronttherapie als auch für die Switchtherapie beim frühen Brustkrebs lässt sich in der Gesamtschau für die Aromatasehemmer ein Zusatznutzen gegenüber einer Tamoxifenbehandlung ableiten. Dabei unterscheiden sich die Ergebnisse zwischen den verschiedenen Wirkstoffen bezüglich einzelner Endpunkte und bezüglich der Ergebnissicherheit. Aussagekräftige direkt vergleichende Studien zwischen den Aromatasehemmern liegen jedoch nicht vor.

Für die erweiterte Therapie gibt es in der Gesamtschau keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen einer Aromatasehemmerbehandlung im Vergleich zu einer Placebobehandlung.

Mangels Daten gibt es auch für die neoadjuvante Therapie keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen einer Aromatasehemmerbehandlung.

Fortgeschrittenes Mammakarzinom

Erstlinientherapie

Für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms sind die Wirkstoffe Anastrozol und Letrozol zugelassen. Für beide Wirkstoffe zeigen die vorliegenden Daten keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber einer Tamoxifenbehandlung.

Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen

Für die Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen sind alle 3 Wirkstoffe Anastrozol, Exemestan und Letrozol zugelassen.

Für keinen der 3 Wirkstoffe liegen relevante Studien zum Nutzen einer solchen Therapie vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen einer Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms mit Aromatasehemmern.

Da der Nutzen einer Zweitlinientherapie nicht nachgewiesen ist, sind die Ergebnisse direkt vergleichender Studien zwischen den Aromatasehemmern nur von untergeordneter Relevanz. Aus den vorliegenden Daten zeigt sich allerdings auch kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder höheren Schaden eines Aromatasehemmers den anderen gegenüber.

Drittlinientherapie

Für die Drittlinientherapie wurde keine relevante Studie identifiziert. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen einer Drittlinientherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms mit einem Aromatasehemmer.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Qian, X. et al., 2020 [12].

Efficacy and toxicity of extended aromatase inhibitors after adjuvant aromatase inhibitors-containing therapy for hormone-receptor-positive breast cancer: a literature-based meta-analysis of randomized trials.

Fragestellung

to assess the real impact of the extended adjuvant therapy with AIs.

Methodik

Population:

- patients of any age with hormone receptor-positive early or locally advanced breast cancer

Intervention/Komparator:

- extended adjuvant AIs-containing therapy in postmenopausal women who had remained free of breast cancer after completing AIs-containing therapy

Endpunkte:

- DFS, OS, local recurrence, distant recurrence, contralateral breast cancer, non-breast cancer-related death, and toxicity

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, Cochrane Library, and abstracts from American Society of Clinical Oncology (ASCO) and San Antonio Breast Cancer (SABCS) symposia

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Eight trials comprising 15,966 patients

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of included studies and outcome events

Type of study and primary endpoint	No. of patients	Median age (exp versus ctr) (years)	Median follow-up (years)	T1/≥T2 (exp versus ctr) ^a	N+/N– (exp versus ctr)	Grade 1 and 2/ Grade 3 (exp versus ctr)	ER and PR positive/ ER or PR positive (exp versus ctr)	Chemo-therapy/no Chemo-therapy (exp versus ctr)	Schedule of treatment (exp versus ctr)	Treatment before randomization	Outcome benefit					
											DFS	OS	LR	DR	CBC	NBCD
Phase III/DFS (ABCSG16)	3468	64	105.9 mo	2507/961	1167/2301	NR	2683	1000	ANA * 5 years versus ANA*2 years	TAM ± AI * 5 years	✓	NR	NR	NR	NR	NR
Phase III/RFS (ABCSG6a)	856	67.8 versus 68.5	62.3 mo	241/146 versus 296/173	132/255 versus 146/323	308/79 versus 377/92	309/62 versus 359/95	NR	ANA * 3 years versus plac	TAM or TAM + aminoglut * 5 years	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Phase III/DFS (AERAS)	1697	64.3 versus 64.5	4.9 years	449/391 versus 437/406	190/650 versus 176/667	NR	500 versus 507	313/499 versus 311/487	ANA * 5 years versus plac	ANA or TAM+ANA * 5 years	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Phase III/DFS (DATA)	1860	57.7 versus 57.6	4.2 years	376/450 versus 383/449	561/266 versus 551/282	569/229 versus 573/238	627/200 versus 633/200	565/262 versus 570/263	ANA * 6 years versus ANA * 3 years	TAM * 2–3 years	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Phase III/DFS (IDEAL)	1821	NR	6.6 years	NR	669/235 versus 665/237	524/296 versus 536/270	697/182 versus 712/160	626/287 versus 617/291	LET * 5 years versus LET * 2.5 years	TAM or AI or TAM + AI * 5 years	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Phase III/DFS (LATER)	360	65.0 versus 64.0	3.9 years	132/48 versus 114/63	56/112 versus 65/105	31/144 versus 24/153	138/43 versus 142/37	75/106 versus 86/93	LET * 5 years versus plac	AI, TAM, OFS, or sequential combination * 5 years	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Phase III/DFS (MA.17R)	1918	65.6 versus 64.8	6.3 years	553/399 versus 535/414	492/446 versus 494/448	NR	726/219 versus 721/229	561/398 versus 557/402	LET * 5 years versus plac	TAM → AI * 4–6 years	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Phase III/DFS (NSABP42)	3923	no	6.9 years	NR	838/1145 versus 849/1134	NR	NR	NR	LET * 5 years versus plac	AI or AI+ TAM * 5 years	✓	✓	✓	✓	✓	✓

ER: estrogen receptor, PR: progesterone receptor, N±: node positive or negative, DFS: disease-free survival, OS: overall survival, LR: local recurrence, DR: distant recurrence, CBC: contralateral breast cancer, NBCD: non-breast cancer-related death, TAM: tamoxifen, ANA: anastrozole, LET: letrozole, AI: aromatase inhibitor, OFS: ovarian function suppression, mo month, plac placebo, NR: not reported

^aT1 indicates that the tumor is <20 mm in its greatest dimension, ≥ T2 indicates that the tumor is ≥ 20 mm in its greatest dimension.

Qualität der Studien:

- For allocation concealment, the risk of bias was unclear in 3 RCTs with an allocation scheme that was not mentioned in the trials; in 1 study the risk of bias was low, whereas in the other 5 studies the risk of bias was high. For the performance bias, the risk of bias was unclear in 3 RCT studies and high in another one. For the detection bias, the risk was unclear in 1 study.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
ABC SG16	+	?	?	?	+	+	+
ABC SG6a	+	+	+	+	+	+	+
AERAS	+	?	+	?	+	+	+
DATA	+	+	+	+	+	+	+
IDEAL	+	+	+	+	+	+	+
LATER	+	+	?	?	+	+	+
MA17R	+	+	?	+	+	+	+
NSABP42	+	?	+	+	+	+	+

Fig. 5 Risk of bias: a summary table for each risk of bias item for each study

Studienergebnisse:

- The pooled analysis revealed a significant improvement in DFS (RR = 0.79; 95% CI 0.68–0.91), distant recurrence (RR = 0.75; 95% CI 0.58–0.96), and contralateral breast cancer (RR = 0.53; 95% CI 0.40–0.70) in the extended AIs group.
- While there was not significant improvement in OS (RR = 1.00, 95% CI 0.99–1.01), non-breast cancer-related death (RR = 1.16, 95% CI 0.96–1.41), and local recurrence (RR = 0.82; 95% CI 0.64–1.06), the subgroup analysis showed that the patient with tumor size > 2 cm (HR = 0.74, RD = – 0.31, P = 0.05 vs. HR = 0.85, RD = – 0.16, P = 0.20), node positive status (HR = 0.77, RD = – 0.27, P = < 0.0001 vs. HR = 0.89, RD = – 0.12, P = 0.19) and previous chemotherapy use (HR = 0.75, RD = – 0.29, P = 0.003 vs. HR = 0.91, RD = – 0.10, P = 0.44) would get a greater DFS benefit with extended AIs.
- Longer treatment with AIs was associated with an increased risk ratio of bone pain (RR = 1.26, RD = 0.04, P = 0.003), bone fractures (RR = 1.59, RD = 0.02, P = 0.002), osteoporosis (RR = 1.53, RD = 0.07, P = 0.005), myalgia (RR = 1.26, RD = 0.04, P = 0.02), and treatment discontinuation for adverse events (RR = 1.51, RD = 0.06, P = 0.0009).

Anmerkung/Fazit der Autoren

After initial AI-containing adjuvant therapy, extended AI therapy could further bring a DFS benefit for postmenopausal patients with early breast cancer, especially in the patients with high-risk characteristics. And no matter how long the duration of initial AI-containing adjuvant therapy and whether the initial endocrine therapy included tamoxifen, extended use of AI would lead to a further reduction in DFS. Although extended AI therapy might increase the therapeutic toxicity and discontinuation of therapy, there were no statistically significant excess of deaths without breast cancer recurrence among patients receiving longer durations of AI.

Kommentare zum Review

- Siehe auch: Xu, L. et al., 2019 [14]; Corona, S. P. et al., 2019 [2]; Ibrahim, E. M. et al., 2017 [7].

Xiao H et al., 2018 [13].

Longitudinal effects of adjuvant endocrine therapy on the quality of life of post-menopausal women with non-metastatic ER+ breast cancer: a systematic review

Zielsetzung

[...] to (1) describe QOL instruments used in ER-positive (ER+) non-metastatic breast cancer trials and (2) document the longitudinal effects of adjuvant endocrine therapy on the QOL of post-menopausal women with ER+ non-metastatic breast cancer.

Methodik

Population:

- post-menopausal women with non-metastatic ER+ breast cancer

Intervention:

- adjuvant endocrine therapy with either AI or tamoxifen

Komparator:

- another anti-estrogen therapy, chemotherapy, radiation therapy, toremifen or placebo

Endpunkte:

- quality of life

Recherche/Suchzeitraum:

- Relevant studies were identified through an initial search of three electronic data sources from inception until 30 September 2016: Ovid MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials and the US National Library of Medicine's PubMed [...]. An update search was performed on 30 October 2017.

Qualitätsbewertung der Studien:

The Jadad score was calculated for each of the 13 trials based on randomization, blinding and an account of all patients.

Anmerkung:

In dem systematischen Review werden keine für das vorliegende Anwendungsgebiet spezifischen Ergebnisse berichtet. Es werden Effekte der adjuvanten endokrinen Therapie bei postmenopausalen Brustkrebspatientinnen mit positivem Östrogenrezeptor dargestellt.

Der Wirkstoff Toremifen (TOR) ist im Anwendungsgebiet nicht zugelassen.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien: (⇒ Anhang Tabelle 2)

- In total, 13 studies met [...] inclusion criteria and were assessed in this review.
- All studies involved AI therapy [...] in at least one treatment arm and were published in or after the year 2000.
- The RCTs covered a variety of anti-estrogen treatment regimens ranging from monotherapy to combinations of the following treatments: tamoxifen, letrozole, anastrozole and exemestane.
- Interventions were compared with another anti-estrogen therapy, chemotherapy, radiation therapy, toremifene or placebo.
- In total, 12 trials followed patients for 5 years, and one study had a follow-up time of 10 years.

Charakteristika der Population: (⇒ Anhang Tabelle 2)

- The trials were conducted in North America [16,20,23], Europe [13], and Asia [17,19], as well as in multiple regions [14,18,21,22,24,25].
- The mean age of patients [with non-metastatic stage 1-3 ER+ breast cancer] included in the clinical trials ranged from 59 to 65.1 years.

Qualität der Studien:

Seven studies (53.8%) [13-19] scored 3, one (7.7%) scored 4 and five (38.4%) scored 5 [21-25], indicating that the studies included in this systematic review were of reasonably good overall quality.

Studienergebnisse: (⇒ Anhang Tabelle 3)

- A variety of QOL instruments have been used to capture different dimensions of QOL in ER+ non-metastatic breast cancer trials, with FACT/FACIT, MENQOL and SF-36 being the most common.
- In addition, most studies found no statistically significant differences between tamoxifen and AI groups in term of global QOL, although – in a few cases – tamoxifen exhibited a better QOL profile in the early stages of treatment.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This systematic review suggests that the QOL of post-menopausal women is unlikely to be adversely affected by the long-term use of adjuvant endocrine therapy (AI over tamoxifen). Nonetheless, efforts are needed to harmonize the use of QOL instruments and the reporting of QOL data to enable quantitative assessment of QOL for patients receiving adjuvant endocrine therapy and therefore empower clinicians and patients in their shared decision making.

Kommentare zum Review

- Given the variation among the RCTs included in our review in terms of sample size, comparators, QOL instrument used, and timing of QOL measurement, a meta-analysis was not feasible.

Referenzen

[13] Buijs C, Rodenhuis S, Seynaeve CM, van Hoesel QG, van der Wall E, Smit WJ, et al. Prospective study of long-term impact of adjuvant high-dose and conventional-dose chemotherapy on health-related quality of life. *J Clin Oncol* 2007;25:5403-5409.

[14] Crivellari D, Bonetti M, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Rudenstam CM, Thürlimann B, et al. Burdens and benefits of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and tamoxifen for elderly patients with breast cancer: the International Breast Cancer Study Group Trial VII. *J Clin Oncol* 2000;18:1412-1422.

[15] Francini G, Petrioli R, Montagnani A, Cadirni A, Campagna S, Francini E, et al. Exemestane after tamoxifen as adjuvant hormonal therapy in postmenopausal women with breast cancer: effects on body composition and lipids. *Br J Cancer* 2006;95:153-158.

[16] Land SR, Kopec JA, Yothers G, Anderson S, Day R, Tang G, et al. Health-related quality of life in axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer patients undergoing AC versus CMF

chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. *Breast Cancer Res Treat* 2004;86:153-164.

[17] Ohsumi S, Shimozuma K, Ohashi Y, Shinji M, Hozumi Y, Mukai H, et al. Health-related quality of life and psychological distress of breast cancer patients after surgery during a phase III randomized trial comparing continuation of tamoxifen with switching to anastrozole after adjuvant tamoxifen for 1-4 years: N-SASBC 03. *Breast Cancer Res Treat* 2011;127:143-152.

[18] Pagani O, Gelber S, Price K, Zahrieh D, Gelber R, Simoncini E, et al. Toremifene and tamoxifen are equally effective for early-stage breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trials 12-93 and 14-93. *Ann Oncol* 2004;15:1749-1759.

[19] Takei H, Ohsumi S, Shimozuma K, Takehara M, Suemasu K, Ohashi Y, et al. Health-related quality of life, psychological distress, and adverse events in postmenopausal women with breast cancer who receive tamoxifen, exemestane, or anastrozole as adjuvant endocrine therapy: National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer 04 (N-SAS BC 04). *Breast Cancer Res Treat* 2012;133:227-236.

[20] Mamounas EP, Jeong JH, Wickerham DL, Smith RE, Ganz PA, Land SR, et al. Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-33 trial. *J Clin Oncol* 2008;26:1965-1971.

[21] Cella D, Fallowfield L, Barker P, Cuzick J, Locker G, Howell A. Quality of life of postmenopausal women in the ATAC ("Arimidex", tamoxifen, alone or in combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100:273-284.

[22] Fallowfield L, Cella D, Cuzick J, Francis S, Locker G, Howell A. Quality of life of postmenopausal women in the arimidex, tamoxifen, alone or in combination (ATAC) adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol* 2004;22:4261-4271.

[23] Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss J, Gralow J, et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N Engl J Med* 2016;375:209-219.

[24] Muss HB, Tu D, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Pater JL, et al. Efficacy, toxicity, and quality of life in older women with early-stage breast cancer treated with letrozole or placebo after 5 years of tamoxifen: NCIC CTG intergroup trial MA.17. *J Clin Oncol* 2008;26:1956-1964.

[25] Whelan TJ, Goss PE, Ingle JN, Pater JL, Tu D, Pritchard K, et al. Assessment of quality of life in MA.17: a randomized, placebo-controlled trial of letrozole after 5 years of tamoxifen in post-menopausal women. *J Clin Oncol* 2005;23:6931-6940.

3.4 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2021 [9,10].

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und Deutsche Krebshilfe (DKH)

Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms,
Interdisziplinäre S3-Leitlinie, Langversion 4.4.

Zielsetzung

Die wesentliche Rationale für die Aktualisierung der Leitlinie ist die gleichbleibend hohe epidemiologische Bedeutung des Mammakarzinoms und die damit verbundene Krankheitslast. In diesem Zusammenhang sind die Auswirkungen neuer Versorgungskonzepte in ihrer Umsetzung zu prüfen. Der Bedarf der Aktualisierung der Leitlinie ergibt sich zudem aus der Existenz neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse und der Weiterentwicklung in der Leitlinienmethodik.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

Es erfolgte eine Recherche in der LL-Datenbank der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) und folgenden internationalen LL-Anbietern:

- Guidelines International Network (G-I-N)
- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- National Library for Health Guidelines finder (Library NHS)

- Tripdatabase, Clinical Guidelines Practice Portal (CGPP)
- New Zealand Guidelines Group (NZGG)
- Royal College of Physicians (RCP)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)

Die Recherche in den [...] LL-Datenbanken erfolgte im Juni 2015 und wurde im Oktober 2015 wiederholt.

Die systematische Primärstudienrecherche wurde im Zeitraum vom 06. April – 02. November 2016 durchgeführt.

Es wurden folgende Datenbanken verwendet:

- MEDLINE (via Ovid)
- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (via Cochrane Library)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (via PubMed Health/via Cochrane Library)

LoE

Als Schema der Evidenzgraduierung wurde die Klassifikation des Oxford Centre for Evidence-based Medicine (Version 2009) verwendet.

GoR

In der LL wird zu allen Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in der LL drei Empfehlungsgrade unterschieden, die sich auch in der Formulierung der Empfehlung jeweils widerspiegeln.

Empfehlungen, welche nicht durch Leitlinienadaptation oder durch Primärrecherche generiert wurden, sind als Expertenkonsens (EK) ausgewiesen. Der Empfehlungsgrad ergibt sich lediglich anhand der Ausdrucksweise (soll/sollte/kann) und wird nicht explizit mit A/B/0 gekennzeichnet.

Tabelle 1: Verwendete Empfehlungsgrade

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Tabelle 2: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95% der Stimmberechtigten

Mehrheitliche Zustimmung	> 50 – 75% der Stimmberechtigten
Dissens	≤ 50% der Stimmberechtigten

Empfehlungen

Adjuvante Strahlentherapie des Mammakarzinoms

4.86.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Nach brusterhaltender Operation wegen eines invasiven Karzinoms soll eine Bestrahlung der betroffenen Brust durchgeführt werden. Bei Patientinnen mit eindeutig begrenzter Lebenserwartung (<10 Jahre) und einem kleinen (pT1), nodal-negativen (pN0), Hormon-rezeptorpositiven HER2-negativen Tumor mit endokriner adjuvanter Therapie, freie Schnittränder vorausgesetzt, kann unter Inkaufnahme eines erhöhten Lokalrezidivrisikos nach individueller Beratung auf die Strahlentherapie verzichtet werden. Hinweis für alle Empfehlungen: Alle Einzelpositionen sind „oder“-Verknüpfungen. „Und“-Verknüpfungen sind mit einem „und“ dargestellt.
Level of Evidence 1a	Quellen: [575-582]
	Starker Konsens

4.87.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B/0	Die Radiotherapie der Brust sollte in Hypofraktionierung (Gesamtdosis ca. 40 Gy in ca. 15-16 Fraktionen in ca. 3 bis 5 Wochen) oder kann in konventioneller Fraktionierung (Gesamtdosis ca. 50 Gy in ca. 25-28 Fraktionen in ca. 5-6 Wochen) erfolgen.
Level of Evidence 1a	Quellen: [601-607]
	Konsens

4.88.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A/B	Eine lokale Dosisaufsättigung (Boost-Bestrahlung) des Tumorbettes senkt die lokale Rezidivrate in der Brust, ohne dadurch einen signifikanten Überlebensvorteil zu bewirken. Die Boostbestrahlung • soll daher bei allen ≤ 50 Jahre alten Patientinnen und • sollte bei > 51 Jahre alten Patientinnen nur bei erhöhtem lokalen Rückfallrisiko erfolgen (G3, HER2-positiv, tripelnegativ, > T1).
Level of Evidence 1a	Quellen: [613-616]
	Starker Konsens

4.89.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Eine alleinige Teilbrustbestrahlung (als Alternative zur Nachbestrahlung der ganzen Brust) kann bei Patientinnen mit niedrigem Rezidivrisiko durchgeführt werden.
Level of Evidence 1a	Quellen: [624-629]
	Starker Konsens

4.90.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 1a	Die postoperative Radiotherapie der Brustwand nach Mastektomie senkt das Risiko eines lokoregionären Rezidivs und verbessert das Gesamtüberleben bei lokal fortgeschrittenen und nodal-positiven Mammakarzinomen.
	Quelle: [650]
	Starker Konsens

4.91.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A/B	Bei folgenden Situationen soll die Strahlentherapie der Brustwand nach Mastektomie indiziert werden: • pT4 • pT3 pN0 R0 bei Vorliegen von Risikofaktoren (Lymphgefäßinvasion (L1), Grading G3, prämenopausal, Alter < 50 Jahre) • R1-/R2-Resektion und fehlender Möglichkeit der sanierenden Nachresektion a) Bei mehr als 3 befallenen axillären Lymphknoten soll eine Postmastektomiebestrahlung regelhaft durchgeführt werden b) Bei 1-3 tumorbefallenen axillären Lymphknoten soll eine Postmastektomiebestrahlung durchgeführt werden, wenn ein erhöhtes Rezidivrisiko vorliegt (z. B. wenn HER2-positiv, triple-negativ, G3, L1, Ki-67 > 30%, > 25% der entfernten Lymphknoten tumorbefallen; Alter ≤ 45 Jahren mit zusätzlichen Risikofaktoren wie medialer Tumorlokalisation oder Tumorgroße > 2cm, oder ER-negativ). c) Bei 1-3 tumorbefallenen axillären Lymphknoten und Tumoren mit geringem Lokalrezidivrisiko (pT1, G1, ER-positiv, HER2-negativ, wenigstens 3 Eigenschaften müssen zutreffen) sollte auf die PMRT verzichtet werden. d) Bei allen anderen Patientinnen mit 1-3 tumorbefallenen axillären Lymphknoten soll die individuelle Indikation interdisziplinär festgelegt werden.
Level of Evidence 1a	Quellen: [270, 650-663]
	Konsens

4.92.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Nach primärer (neoadjuvanter) systemischer Therapie soll sich die Indikation zur Postmastektomie-Radiotherapie am prätherapeutischen klinischen Stadium orientieren; bei pCR (ypT0 und ypN0) soll die Indikation im interdisziplinären Tumorboard abhängig vom Risikoprofil festgelegt werden.
Level of Evidence 1a	Quellen: [664-667]
	Starker Konsens

Radiotherapie der regionalen Lymphknoten

4.93.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 1a	Die adjuvante Bestrahlung der regionalen Lymphabflussgebiete verbessert das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben in Untergruppen von Patientinnen.
	Quellen : [590-592, 682, 683]
	Konsens

Bestrahlung der supra-/infraklavikulären Lymphknoten

4.94.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Die Bestrahlung der supra-/infraklavikulären Lymphknoten kann bei Patientinnen mit pN0 oder pN1mi in folgender Situation erfolgen, sofern die folgenden Bedingungen alle erfüllt sind: Prämenopausal und zentraler oder medialer Sitz und G2-3 und ER/PgR-negativ.
Level of Evidence 2a/2b	Quellen: [590-592, 682-685]
	Konsens

4.95.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die Bestrahlung der supra-/infraklavikulären Lymphknoten sollte bei Patientinnen mit 1-3 befallenen Lymphknoten in folgenden Situationen erfolgen: - zentraler oder medialer Sitz und (G2-3 oder ER/PgR-negativ) - prämenopausal, lateraler Sitz und (G2-3 oder ER/PgR-negativ)
Level of Evidence 2a	Quellen: [590-592, 682-685]
	Starker Konsens

4.96.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die Bestrahlung der supra-/infraklavikulären Lymphknoten soll generell bei Patientinnen mit > 3 befallenen axillären Lymphknoten erfolgen.
Level of Evidence 2a	Quellen: [590-592, 682-685]
	Starker Konsens

Bestrahlung der A. mammaria interna Lymphknoten

4.97.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Die Bestrahlung der A. mammaria interna Lymphknoten kann bei axillär pN0- oder axillär pN1mi-Patientinnen in folgender Situation erfolgen: Prämenopausal und zentraler oder medialer Sitz und G2-3 und ER/PgR-negativ
Level of Evidence 2b	Quellen: [590-592, 682, 683]
	Mehrheitliche Zustimmung

4.98.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die Bestrahlung der A. mammaria interna Lymphknoten sollte bei Patientinnen mit 1-3 befallenen Lymphknoten in folgenden Situationen erfolgen: • zentraler oder medialer Sitz und (G2-3 oder ER/PgR-negativ) • prämenopausal, lateraler Sitz und (G2-3 oder ER/PgR-negativ)
Level of Evidence 2b	Quellen: [590-592, 682, 683]
	Konsens

4.99.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die Bestrahlung der A. mammaria interna Lymphknoten sollte bei Patientinnen mit > 3 befallenen axillären Lymphknoten in folgender Situation erfolgen: • G2-3 oder ER/PgR-negativ
Level of Evidence 2b	Quellen: [590-592, 682, 683]
	Konsens

4.100.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei nachgewiesenem Befall der A. mammaria interna Lymphknoten sollten diese bestrahlt werden.
Level of Evidence 2b	Quellen: [590-592, 682-685]
	Starker Konsens

4.101.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die Bestrahlung der A. mammaria interna Lymphknoten soll bei erhöhtem kardialen Risiko oder einer Therapie mit Trastuzumab individuell interdisziplinär entschieden werden.
Level of Evidence 4	Quellen: [686, 687]
	Starker Konsens

Bestrahlung der axillären Lymphknoten

4.102.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0/A	Eine erweiterte axilläre Bestrahlung kann bei Patientinnen mit 1-2 befallenen axillären Wächterlymphknoten erfolgen, sofern keine axilläre Dissektion durchgeführt oder interdisziplinär keine weitere lokale axilläre Therapie vereinbart wurde (analog ACOSOG Z0011). Die Entscheidung über das geeignete Vorgehen soll interdisziplinär getroffen werden.
Level of Evidence 2b	Quellen: [402, 688, 692, 693]
	Starker Konsens

Radiotherapie bei lokal weit fortgeschrittenem Tumor und bei primärer Inoperabilität

4.104.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei Patientinnen mit primär inoperablen bzw. inflammatorischen Karzinomen soll eine primäre Systemtherapie, gefolgt von Operation und postoperativer Strahlentherapie, oder bei weiter bestehender Inoperabilität alleiniger oder präoperativer Strahlentherapie durchgeführt werden.
Level of Evidence 1b	Quellen: [700, 701]
	Starker Konsens

Therapiesequenz von adjuvanter Systemtherapie und Radiotherapie

4.105.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Postoperative Chemotherapie und Radiotherapie sollen sequentiell erfolgen. Hinweis: die Überlegenheit einer speziellen Sequenz (erst Chemotherapie bzw. erst Radiotherapie) ist nicht belegt. Für die klinische Praxis hat sich die Sequenz von Chemotherapie mit nachfolgender Radiotherapie etabliert.
Level of Evidence 1b	Quellen: [710-713]
	Starker Konsens

4.106.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei alleiniger RT sollte diese innerhalb einer 8-wöchigen Frist postoperativ eingeleitet werden.
Level of Evidence 2b	Quellen: [714, 715]
	Starker Konsens

4.107.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Eine adjuvante endokrine Therapie kann unabhängig von der Radiotherapie eingeleitet werden. (Evidenzgrad 1a) Eine Therapie mit Trastuzumab kann während einer Strahlentherapie fortgeführt werden. Bei einer simultanen A.-mammaria-Lymphknoten-Bestrahlung soll das Vorgehen interdisziplinär festgelegt werden. (Evidenzgrad 4)
Level of Evidence 1a/4	Quellen: [593, 686, 687, 716]
	Starker Konsens

Auswahl der adjuvanten Therapie und Risikoeinstufung

Die Empfehlungen zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms berücksichtigen Tumorgroße, Lymphknotenstatus, Grading, Hormonrezeptorstatus, HER2-Status, Menopausenstatus und Alter als wichtigste Faktoren zur Entscheidung über Notwendigkeit und Art der adjuvanten Therapie [363, 524].

Die St.-Gallen-Empfehlungen 2009 weisen auf die endokrine Sensitivität und die Empfehlungen von 2011 auf die molekularen Subtypen als entscheidende Kriterien für die Indikationsstellung zur adjuvanten Chemotherapie hin [524]. Als Surrogatparameter für die molekularen Subtypen gelten die immunhistochemisch bestimmten Marker ER, PgR, HER2 und Ki-67 [524]. Als Luminal A gelten ER- und/oder PgR-positive, HER2negative Tumoren

mit niedriger Proliferationsrate, als Luminal B diese Tumoren mit hoher Proliferationsrate. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass es bislang keinen validierten Schwellenwert für Ki-67 (z. B. für die Einteilung Luminal A vs. B oder für die Entscheidung für/gegen eine adjuvante Chemotherapie) gibt.

Indikationen für eine adjuvante Chemotherapie sind:

- bei HER2-positiven Tumoren ist die simultane Anti-HER2-Therapie mit Trastuzumab über die Dauer von 1 Jahr in Kombination mit einer (neo)adjuvanten Chemotherapie Standard
- bei endokrin nicht sensitiven Tumoren (ER- und PgR-negativ) bei fraglich endokrin sensitiven Tumoren
- bei nodal-positiven Tumoren (innerhalb von Studien wird derzeit evaluiert, ob bei Patientinnen mit niedrigem Nodalbefall (1–3 befallene LK) und günstiger Tumorbilogie (Luminal A) auf eine adjuvante Chemotherapie verzichtet werden kann)
- G 3
- junges Erkrankungsalter (< 35 Jahre)

Eine Chemotherapieindikation ergibt sich immer dann, wenn der individuelle zu erwartende Nutzen höher ist als mögliche Nebenwirkungen und Spätschäden. Dies erfordert eine differenzierte Aufklärung der Patientinnen, v. a. falls der zu erwartende Nutzen nur gering ist.

4.7.2. Endokrine Therapie

4.108.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Patientinnen mit östrogen- und/oder progesteronrezeptor-positiven (*) invasiven Tumoren sollen eine endokrine Therapie erhalten. * (>=10% progesteronrezeptor-positive Tumorzellkerne)
Level of Evidence 1a	Quellen: [29, 726-729]
	Starker Konsens

4.109.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine endokrine Therapie soll erst nach Abschluss der Chemotherapie begonnen werden, kann aber parallel zur Strahlentherapie erfolgen.
Level of Evidence 1a	Quellen: [29, 580, 726-729]
	Starker Konsens

Endokrine Therapie

4.110.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A/B	Nach 5 Jahren Tamoxifen soll für jede Patientin mit einem ER+-Mammakarzinom die Indikation zu einer erweiterten endokrinen Therapie geprüft werden. Die Indikationsstellung sollte in der Abwägung des Rückfallrisikos und den therapieassoziierten Nebenwirkungen (Toxizität, verminderte Adhärenz) erfolgen (Empfehlungsgrad B). Bei der Wahl der endokrinen Therapie soll der aktuelle Menopausenstatus der Patientin berücksichtigt werden.
Level of Evidence 1a	Leitlinienadaptation: [737]
	Starker Konsens

Therapie bei prämenopausalen Patientinnen

4.111.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei prämenopausalen Patientinnen soll eine Tamoxifentherapie für mindestens 5 Jahre durchgeführt werden. Die antiöstrogene Therapie mit Tamoxifen 20 mg pro Tag soll in Abhängigkeit des Rezidivrisikos über eine Zeitdauer von 5 – 10 Jahren bzw. bis zum Rezidiv erfolgen. Die Indikation der erweiterten Therapie ist vom Rezidivrisiko und Wunsch der Patientin abhängig.
Level of Evidence 1a	Quellen: [726, 727, 738, 739, 741]
	Starker Konsens

Endokrine Therapie

4.112.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Für Patientinnen mit einem ER+-Mammakarzinom und erhöhtem Risiko, die nach abgeschlossener Chemotherapie noch prämenopausal sind, kann unter Ausschaltung der Ovarfunktion ein Aromatasehemmer eingesetzt werden.
	Konsens

4.113.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Die alleinige Ovarialsuppression kann entweder durch Gabe eines GnRHa oder durch eine bilaterale Ovariectomie für prämenopausale Frauen mit einem ER+-Mammakarzinom erwogen werden, die kein Tamoxifen erhalten können oder wollen.
Level of Evidence 1b	Leitlinienadaptation: [730]
	Starker Konsens

4.114.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die Ovarialsuppression (GnRHa oder bilaterale Ovariectomie) zusätzlich zu Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer soll nur bei hohem Rezidivrisiko und prämenopausaler Situation nach adjuvanter Chemotherapie erwogen werden. Bei Einsatz eines Aromatasehemmers soll eine Ovarialsuppression obligat erfolgen.
Level of Evidence 1b	Leitlinienadaptation: [730]
	Starker Konsens

Therapie bei postmenopausalen Patientinnen

4.115.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die adjuvante endokrine Therapie für postmenopausale Patientinnen mit einem ER+-Mammakarzinom sollte einen Aromatasehemmer enthalten.
Level of Evidence 1b	Leitlinienadaptation: [730]
	Starker Konsens

4.7.3. Adjuvante Chemotherapie

4.116.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Eine Indikation für eine adjuvante Chemotherapie sollte gestellt werden bei: • HER2-positiven Tumoren (ab pT1b, N0; pT1a, N0 wenn weiteres Risiko: G3, ER/PR neg., Ki-67 hoch) • Triple-negativen Tumoren (ER- und PgR-negativ, HER2-negativ) • Luminal-B-Tumoren mit hohem Rezidivrisiko (Ki-67 hoch, G 3, high risk multigen assay, junges Erkrankungsalter, Lymphknotenbefall)
Level of Evidence 1a	Quellen: [180, 363, 751-754]
	Starker Konsens

4.117.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine Chemotherapie soll in den empfohlenen Dosierungen verabreicht werden. Bei Unterdosierung oder Reduktion der Zyklen droht ein Effektivitätsverlust.
Level of Evidence 1a	Quellen: [753, 755-759]
	Starker Konsens

Verabreichung der Zytostatika

4.118.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Zytostatika können zeitlich simultan oder sequenziell verabreicht werden (entsprechend evidenzbasierter Protokolle). Bei hohem tumorbedingtem Mortalitätsrisiko und dafür geeigneten Patientinnen sollten dosisdichte Therapien eingesetzt werden.
Level of Evidence 1b	Quellen: [760-765]
	Starker Konsens

Anthrazyklin/Taxanhaltige adjuvante Standard-Chemotherapie

4.119.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die adjuvante Chemotherapie sollte ein Taxan und ein Anthrazyklin enthalten.
Level of Evidence 1b	Quellen: [760-765]
	Starker Konsens

4.120.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	6 Zyklen TC (Docetaxel/Cyclophosphamid) können bei einem mittleren klinischen Risiko (≤ 3 befallene Lymphknoten) eine Alternative darstellen.
Level of Evidence 1b	Quellen: [760-765]
	Konsens

4.121.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine adjuvante Standard-Chemotherapie soll 18–24 Wochen dauern.
Level of Evidence 1a	Quellen: [751, 761, 766-774]
	Konsens

Denduluri N et al., 2021 [3].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Selection of optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy for early breast cancer: ASCO Guideline Update.

Zielsetzung/Fragestellung

The aim of this work is to update key recommendations of the ASCO guideline adaptation of the Cancer Care Ontario guideline on the selection of optimal adjuvant chemotherapy regimens for early breast cancer and adjuvant targeted therapy for breast cancer.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- systematic review–based guideline: systematic review–based guideline

LoE/GoR

- GRADE

Grade	Definition
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very Low	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

- Strength of recommendations: The Expert Panel provides a rating of the strength of each recommendation. This assessment reflects the extent to which a guideline panel is confident that desirable effects of an intervention outweigh undesirable effects, or vice versa, across the range of patients for whom the recommendation is intended. Recommendations may fall into two categories; strong and weak. Factors determining the strength of a recommendation include balance between benefits and harms, certainty of evidence, confidence in values & preferences, and resource use. Recommendations may be made for or against the use of an intervention.

Recommendations

TABLE 1. Complete List of Recommendations From 2018 ASCO Guideline Adaptation and From the ASCO 2020 Focused Guideline Update
New Recommendations From 2020 Focused Guideline Update

Recommendation	Evidence Rating
Patients with HER2-positive breast cancer with pathologic invasive residual disease at surgery after standard preoperative chemotherapy and HER2-targeted therapy should be offered 14 cycles of adjuvant T-DM1, unless there is disease recurrence or unmanageable toxicity.	Type: evidence based, benefits outweigh harms Evidence quality: high Strength of recommendation: strong
Clinicians may offer any of the available and approved formulations of trastuzumab, including trastuzumab, trastuzumab and hyaluronidase-oysk, and available biosimilars.	Type: evidence based, benefits outweigh harms Evidence quality: high Strength of recommendation: strong
Recommendations Unchanged From 2018 Guideline Adaptation*	
In patients who can tolerate it, use of a regimen containing anthracycline-taxane is considered the optimal strategy for adjuvant chemotherapy, particularly for patients deemed to be at high risk.	
For patients with high-risk disease who will not receive a taxane, an optimal-dose anthracycline three-drug regimen (cumulative dose of doxorubicin ≥ 240 mg/m ² or epirubicin ≥ 600 mg/m ² , but no higher than 720 mg/m ²) that contains cyclophosphamide is recommended. The cumulative dose of doxorubicin in two-drug regimens should not exceed 240 mg/m ² .	
The addition of gemcitabine or capecitabine to an anthracycline-taxane regimen is not recommended for adjuvant chemotherapy.	
In patients age 65 years or older, capecitabine is not recommended as an adjuvant chemotherapy option in lieu of standard regimens, such as doxorubicin-cyclophosphamide or cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil (with oral cyclophosphamide).	
For patients in whom anthracycline-taxane is contraindicated, cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil (with oral cyclophosphamide) is an acceptable chemotherapy alternative to doxorubicin-cyclophosphamide. Of note, the ASCO Panel recommends classic cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil (oral cyclophosphamide days 1 to 14 with IV methotrexate-fluorouracil days 1 and 8, repeated once every 28 days for six cycles) as the default adjuvant cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil regimen. However, the Panel also recognizes that an all-IV cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil regimen once every 21 days is often used in clinical practice and was accepted by some clinical trials (eg, TAILORx; Trial Assigning Individualized Options for Treatment) on the basis of convenience and tolerability, despite the absence of efficacy data from randomized controlled trials.	
These adjuvant chemotherapy regimens can be used for patients with early breast cancer:	
Fluorouracil-epirubicin-cyclophosphamide $\times 3 \rightarrow$ docetaxel $\times 3$ (superior to fluorouracil-epirubicin-cyclophosphamide $\times 6$)	
Doxorubicin-cyclophosphamide $\times 4 \rightarrow$ docetaxel $\times 4$ (superior to doxorubicin-cyclophosphamide $\times 4$)	
Docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide $\times 6$ (superior to fluorouracil-doxorubicin-cyclophosphamide $\times 6$)	
Doxorubicin-cyclophosphamide $\times 4 \rightarrow$ paclitaxel administered once per week	
Dose-dense doxorubicin-cyclophosphamide $\rightarrow$ paclitaxel administered once every 2 weeks	
Dose-dense epirubicin 90 mg/m ² , cyclophosphamide 600 mg/m ² every 2 weeks four cycles $\rightarrow$ paclitaxel 175 mg/m ² every 2 weeks for four cycles	
Docetaxel-cyclophosphamide $\times 4$ is recommended as an alternative to doxorubicin-cyclophosphamide $\times 4$ and offers improved disease-free survival and overall survival. Classic cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil with oral cyclophosphamide for six cycles is another option. As mentioned before, the ASCO Panel recommends classic cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil (oral cyclophosphamide days 1 to 14 with IV methotrexate-fluorouracil days 1 and 8, repeated once every 28 days for six cycles) as the default adjuvant cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil regimen. However, the Panel also recognizes that an all-IV cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil regimen once every 21 days is often used in clinical practice and was accepted by some clinical trials (eg, TAILORx) on the basis of its convenience and tolerability, despite the absence of efficacy data from randomized controlled trials.	
Only patients with HER2-positive breast cancer (overexpressed on the basis of immunohistochemistry [3+] or amplified on the basis of in situ hybridization [ratio > 2.0 or average HER2 copy number ≥ 6.0]) should be offered adjuvant trastuzumab.	
Trastuzumab plus chemotherapy is recommended for all patients with HER2-positive, node-positive breast cancer and for patients with HER2-positive, node-negative breast cancer (> 1 cm).	
Trastuzumab therapy can be considered in small, node-negative tumors (≤ 1 cm).	
Trastuzumab can be administered with any acceptable adjuvant chemotherapy regimen.	
The administration of trastuzumab concurrently with the anthracycline component of a chemotherapy regimen is not recommended because of the potential for increased cardiotoxicity.	
Trastuzumab should be preferentially administered concurrently (not sequentially) with a nonanthracycline chemotherapy regimen.	
Less cardiotoxicity is seen with docetaxel-carboplatin-trastuzumab than with doxorubicin-cyclophosphamide $\rightarrow$ docetaxel-trastuzumab, and docetaxel-carboplatin-trastuzumab is recommended for patients at higher risk for cardiotoxicity.	
No phase III evidence exists for the addition of trastuzumab to some chemotherapy regimens, such as docetaxel-cyclophosphamide. However, those regimens might be in use and are reasonable options, particularly for mitigating cardiotoxicity in certain patients.	
Patients should be offered 1 year total of adjuvant trastuzumab, with regular assessments of cardiac function during that period.	
Patients with early-stage, HER2-negative breast cancer with pathologic invasive residual disease at surgery after standard anthracycline and taxane-based preoperative therapy may be offered up to six to eight cycles of adjuvant capecitabine.	
Qualifying Statements. If clinicians decide to use capecitabine, then the Expert Panel preferentially supports the use of adjuvant capecitabine in the hormone receptor–negative, HER2-negative patient subgroup. The capecitabine dose used in the CREATE-X study (1,250 mg/m ² twice daily) is associated with higher toxicity in patients age ≥ 65 years.	
Clinicians may add 1 year of adjuvant pertuzumab to trastuzumab-based combination chemotherapy in patients with early-stage, HER2-positive breast cancer.	
Qualifying Statements. The Expert Panel preferentially supports pertuzumab in the node-positive, HER2-positive population, in view of the clinically insignificant absolute benefit observed among node-negative patients. After a median follow up of 3.8 years, pertuzumab was found to offer a modest disease-free survival benefit; the first planned interim analysis did not show an overall survival benefit. There are no data to guide the duration of pertuzumab in patients who received neoadjuvant pertuzumab and achieved a pathologic complete response.	
Clinicians may use extended adjuvant therapy with neratinib in patients with early-stage, HER2-positive breast cancer.	
Neratinib causes substantial diarrhea, and diarrhea prophylaxis must be used.	
Qualifying Statements. The Expert Panel preferentially favors the use of neratinib in hormone receptor–positive and node-positive patients. At 5.2-year follow up, no overall survival benefit has been observed. Patients who began neratinib within 1 year of trastuzumab completion seemed to derive the greatest benefit. There are no data on the added benefit of neratinib in patients who also received pertuzumab in the neoadjuvant or adjuvant setting.	

Abbreviations: HER2, human epidermal growth factor receptor 1; IV, intravenous; T-DM1, trastuzumab emtansine.

*Evidence and analysis for recommendations unchanged from 2018 are described in Eisen et al,⁵ and later by Denduluri et al,^{1,3} in ASCO's adaptation of the Cancer Care Ontario guideline in 2016 and in the 2018 focused update of that adaptation.

Burstein HJ et al., 2019 [1].

American Society of Clinical Oncology

Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: ASCO clinical practice guideline focused update

Fragestellung

Does extended adjuvant therapy, including aromatase inhibitors (AIs), after 5 years of sequential endocrine therapy improve clinically meaningful outcomes (disease-free survival, overall survival, quality of life, and toxicity) in postmenopausal women with hormone receptor-positive early breast cancer?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

A systematic review in PubMed was conducted from 2012 through 2018 and for meeting abstracts through 2017.

LoE

Tabelle 3: Guide for Rating of Evidence

Rating for Strength of Evidence	Definition
High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (i.e., balance of benefits versus harms) and further research is very unlikely to change either the magnitude or direction of this net effect.
Intermediate	Moderate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect however it might alter the magnitude of the net effect.

Low	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change either the magnitude and/or direction of this net effect.
Insufficient	Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. The use of the consensus opinion of experts is reasonable to inform outcomes related to the topic.

GoR

Tabelle 4: Guide for Strength of Recommendations

Rating for Strength of Recommendation	Definition
Strong	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on: a) strong evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, with no or minor exceptions; c) minor or no concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation.
Moderate	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on: a) good evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, with minor and/or few exceptions; c) minor and/or few concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation.
Weak	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on: a) limited evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, but with important exceptions; c) concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.

Sonstige methodische Hinweise:

This 2018 update does not address the other clinical questions posed in the 2010 guideline or in the 2013 and 2016 updates. [...] [⇒ Anhang Tabelle 4] provides a summary of those previous recommendations, with remain current.

Für die im Jahr 2019 publizierten Empfehlungen konnten, gegenüber den Vorgängerversionen, weder Empfehlungsstärken noch Evidenzgrade identifiziert werden.

Anmerkung: In der Leitlinie werden keine für das vorliegende Anwendungsgebiet spezifischen Empfehlungen berichtet. Die Empfehlungen adressieren postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs im Stadium I bis III.

Empfehlungen

Does extended adjuvant AI therapy after 5 years of sequential endocrine therapy improve clinically meaningful outcomes (DFS, OS, quality of life, and toxicity) in postmenopausal women with hormone receptor-positive early breast cancer? If so, which patients should be advised to receive such therapy, and how should treatment optimally administered?

Recommendation 1

Many women with node-negative breast cancer are potential candidates for and may be offered extended AI therapy for up to a total of 10 years of adjuvant endocrine treatment based on considerations of recurrence risk using established prognostic factors. However, as the recurrence risk is lower, the benefits are likely narrower for such patients. Women with low-risk node-negative tumors should not routinely be offered extended therapy.

Recommendation 2

Women with node-positive breast cancer should be offered extended AI therapy for up to a total of 10 years of adjuvant endocrine treatment.

Recommendation 3

Women who receive extended adjuvant endocrine therapy should receive no more than 10 years of total treatment.

Recommendation 4

As prevention of secondary or contralateral breast cancers is a major benefit of extended AI therapy, the risk of second breast cancers (or not) based on prior therapy should inform the decision to pursue extended treatment.

Recommendation 5

Extended therapy carries ongoing risks and side effects, which should be weighed against the potential absolute benefits of longer treatment in a shared decision-making process between the clinical team and the patient.

Qualifying statement

To date, none of the studies have shown improvement in overall survival with longer-duration AI therapy. As such, the recommendations on extended adjuvant AI therapy are

based on benefits that include prevention of distant recurrence and prevention of second breast cancers.

Referenzen

Blok EJ, Kroep JR, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Duijm-de Carpentier M, Putter H, van den Bosch J, et al. Optimal duration of extended adjuvant endocrine therapy for early breast cancer: Results of the IDEAL trial (BOOG 2006-05). J Natl Cancer Inst 2018;110: doi: 10.1093/jnci/djx134.

Colleoni M, Luo W, Karlsson P, Chirgwin J, Aebi S, Jerusalem G, et al. Extended adjuvant intermittent letrozole versus continuous letrozole in postmenopausal women with breast cancer (SOLE): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018;19:127-138.

Gnant M, Steger G, Greil R, Fitzal F, Mlineritsch B, Manfreda D, et al. A prospective randomized multi-center phase-III trial of additional 5 years of anastrozole after initial 5 years of adjuvant endocrine therapy: results from 3,484 postmenopausal women in the ABCSG 16 trial. Cancer Res 2018;78:GS3-01.

Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss H, Galow J, et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. N Engl J Med 2016;375:209-219.

Mamounas E, Bandos H, Lembersky BC, Geyer Jr CE, Fehrenbacher L, Graham ML, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of extended adjuvant endocrine therapy (tx) with letrozole (L) in postmenopausal women with hormone-receptor (+) breast cancer (BC) who have completed previous adjuvant tx with an aromatase inhibitor (AI): results from NRG Oncology/NSABP B-42. Cancer Res 2017;77:S1-05.

Tjan-Heijnen VCG, van Hellemond IEG, Peer PGM, Swinkels ACP, Smorenburg CH, van der Sangen MJC, et al. Extended adjuvant aromatase inhibition after sequential endocrine therapy (DATA): a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017;18:1502-1511.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018 [11].

Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management.

Zielsetzung

This guideline covers diagnosing and managing early and locally advanced breast cancer. It aims to help healthcare professionals offer the right treatments to people, taking into account the person's individual preferences.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt,

- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

Systematic literature searches were undertaken to identify all published clinical evidence relevant to the review questions. [...] All searches were conducted in MEDLINE, Embase and The Cochrane Library, with some additional database searching in AMED, PsycINFO and CINAHL for certain topic areas. Re-run searches were carried out in late September 2017.

LoE

Tabelle 5: Levels of overall quality of outcome evidence in GRADE

Overall quality of outcome evidence in GRADE	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low	Any estimate of effect is very uncertain.

GoR

NICE reflects the strength of the recommendation in the wording. NICE uses 'offer' (or words such as 'measure', 'advise', or 'refer') to reflect a strong recommendation usually where there is clear evidence of benefit. [...] uses 'consider' to reflect a recommendation for which the evidence of benefit is less certain.

Sonstige methodische Hinweise:

This guideline updates and replaces NICE guideline CG80 (February 2009), and NICE technology appraisal guidance 107, 108, 109 and 112 (published 2006).

We checked the impact of the PERSEPHONE and PHARE trial on this guideline in June 2020. We will not update the guideline at this time.

Anmerkung: Breast cancer affects women and men, and can affect those who have undergone a gender reassignment or who are non-binary. [...] used the term 'women' in this guideline for recommendations that usually only relate to women (such as breast-conserving surgery) and 'people' in all other cases.

Empfehlungen

1.7 Endocrine therapy

- 1.7.1 Treat people with invasive breast cancer, irrespective of age, with surgery and appropriate systemic therapy, rather than endocrine therapy alone, unless significant comorbidity precludes surgery. [2009]

Adjuvant endocrine therapy for invasive breast cancer

- 1.7.2 Offer tamoxifen as the initial adjuvant endocrine therapy for men and premenopausal women with ER-positive invasive breast cancer. [2009, amended 2018]
- 1.7.3 Offer an aromatase inhibitor as the initial adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with ER-positive invasive breast cancer who are at medium or high risk of disease recurrence. Offer tamoxifen to women who are at low risk of disease recurrence, or if aromatase inhibitors are not tolerated or are contraindicated. [2009, amended 2018]

Ovarian function suppression

- 1.7.4 Consider ovarian function suppression in addition to endocrine therapy for premenopausal women with ER-positive invasive breast cancer. [2018]
- 1.7.5 Discuss the benefits and risks of ovarian function suppression in addition to endocrine therapy with premenopausal women with ER-positive invasive breast cancer. Explain to women that ovarian function suppression may be most beneficial for those women who are at sufficient risk of disease recurrence to have been offered chemotherapy. [2018]

Hintergrund

There was evidence that ovarian function suppression increased overall survival when combined with tamoxifen, and that women who have had chemotherapy benefited more. However, ovarian function suppression did not improve disease-free survival. In addition, it induces a temporary menopause and can worsen the menopausal symptoms seen with tamoxifen. Given the limited evidence of benefits and the side effects of the treatment, the committee agreed that healthcare professionals should discuss the potential benefits and risks with women. This will help women to decide which treatment is right for them.

Extended endocrine therapy

- 1.7.6 Offer extended therapy (total duration of endocrine therapy of more than 5 years) with an aromatase inhibitor for postmenopausal women with ER-positive invasive breast cancer who are at medium or high risk of disease recurrence and who have been taking tamoxifen for 2 to 5 years. [2018]
- 1.7.7 Consider extended therapy (total duration of endocrine therapy of more than 5 years) with an aromatase inhibitor for postmenopausal women with ER-positive invasive breast cancer who are at low risk of disease recurrence and who have been taking tamoxifen for 2 to 5 years. [2018]
- 1.7.8 Consider extending the duration of tamoxifen therapy for longer than 5 years for both premenopausal and postmenopausal women with ER-positive invasive breast cancer. [2018]

Hintergrund

Good evidence showed that switching to an aromatase inhibitor after 5 years of tamoxifen improved disease-free survival compared with postmenopausal women who had only received tamoxifen for 5 years, with the benefits being greater in those women who had a greater risk of disease recurrence.

The evidence showed no benefit in terms of disease-free survival or overall survival from continuing tamoxifen beyond 5 years. However, some of the studies on tamoxifen were conducted in the 1980s and may not be relevant to current practice. In the committee's experience, continuing tamoxifen can be beneficial for some women.

However, evidence showed that being on endocrine therapy for more than 5 years can increase the risk of problems such as endometrial cancer, osteoporosis, toxicity and phlebitis. The committee agreed that people will often prioritise survival even if this means they will have a reduced quality of life, but that people need to be informed about the possible benefits and risks so they can make a choice.

Because of the risk of problems with taking endocrine therapy for more than 5 years, the committee agreed that healthcare professionals should discuss the potential benefits and risks with women to help them make an informed choice about treatment, based on their own risk factors.

1.8 Adjuvant chemotherapy for invasive breast cancer

1.8.1 For people with breast cancer of sufficient risk that chemotherapy is indicated, offer a regimen that contains both taxane and anthracycline. [2018]

1.8.3 Weekly and fortnightly paclitaxel should be available locally because these regimens are tolerated better than 3-weekly docetaxel, particularly in people with comorbidities. [2018]

Hintergrund

There was good evidence of improved survival when taxanes are added to anthracycline-based chemotherapy in people with node-positive and node-negative breast cancer. In both groups, the benefits and risks of treatment should be discussed because of the potential side effects associated with taxanes. Three-weekly docetaxel was identified as a regimen with potentially more toxicity than weekly or fortnightly paclitaxel.

1.10 Radiotherapy

1.10.1 Use a radiotherapy technique that minimises the dose to the lung and heart. [2018]

1.10.2 Use a deep inspiratory breath-hold radiotherapy technique for people with left-sided breast cancer to reduce the dose to the heart. [2018]

Hintergrund

There was good evidence that radiotherapy to the internal mammary nodes reduced locoregional recurrence and improved survival. However, the committee took into account the potential for lung and heart toxicity, so recommended using a radiotherapy technique that minimises this risk.

There was evidence that deep inspiratory breath-hold radiotherapy techniques reduce the mean radiotherapy heart dose for adults with left-sided invasive breast cancer receiving whole-breast radiotherapy. The committee did not identify any harms. There was also evidence that deep inspiration breath-hold radiotherapy techniques did not reduce the target coverage of whole-breast radiotherapy.

There was no evidence about the use of deep inspiration breath-hold radiotherapy techniques for people with right-sided breast cancer, so the committee did not make separate recommendations for this subgroup.

Radiotherapy after breast-conserving surgery

1.10.3 Offer whole-breast radiotherapy to women with invasive breast cancer who have had breast-conserving surgery with clear margins. [2018]

1.10.4 Consider partial breast radiotherapy (as an alternative to whole-breast radiotherapy) for women who have had breast-conserving surgery for invasive cancer (excluding lobular type) with clear margins and who:

- have a low absolute risk of local recurrence (defined as women aged 50 and over with tumours that are 3 cm or less, NO, ER-positive, HER2-negative and grade 1 to 2) and
- have been advised to have adjuvant endocrine therapy for a minimum of 5 years. [2018].

1.10.5 When considering partial breast radiotherapy, discuss the benefits and risks, and explain that:

- local recurrence with partial breast radiotherapy at 5 years is equivalent to that with whole-breast radiotherapy
- the risk of local recurrence beyond 5 years is not yet known
- there is a potential reduction in late adverse effects. [2018]

1.10.6 When delivering partial breast radiotherapy, use external beam radiotherapy [2018].

1.10.7 Consider omitting radiotherapy for women who:

- have had breast-conserving surgery for invasive breast cancer with clear margins and
- have a very low absolute risk of local recurrence (defined as women aged 65 and over with tumours that are T1N0, ER-positive, HER2-negative and grade 1 to 2) and
- are willing to take adjuvant endocrine therapy for a minimum of 5 years. [2018]

1.10.8 When considering omitting radiotherapy for the population in recommendation 1.10.7, discuss the benefits and risks [...] and explain that:

- without radiotherapy, local recurrence occurs in about 50 women per 1,000 at 5 years, and with radiotherapy, occurs in about 10 women per 1,000 at 5 years
- overall survival at 10 years is the same with or without radiotherapy
- there is no increase in serious late effects if radiotherapy is given (for example, congestive cardiac failure, myocardial infarction or secondary cancer. [2018]

Hintergrund

There is evidence that whole-breast radiotherapy after breast-conserving surgery reduces the risk of recurrence and increases overall survival. It also decreases rates of depression and anxiety.

However, because the risk of breast cancer recurring at 5 years is very low and there are harms associated with radiotherapy, the benefits of radiotherapy for women with a very low risk of recurrence are less certain. For these women, the committee agreed that healthcare professionals should fully discuss the benefits and risks with women before a decision is made.

Good evidence showed that partial breast radiotherapy led to similar results to whole-breast radiotherapy after breast-conserving surgery in women with a low risk of local recurrence. In addition, it may have fewer treatment-related adverse effects. There was evidence for multicatheter interstitial brachytherapy but this was not recommended because it is not currently available in England.

Radiotherapy after mastectomy

1.10.10 Offer adjuvant postmastectomy radiotherapy to people with node-positive (macrometastases) invasive breast cancer or involved resection margins. [2018]

1.10.11 Consider adjuvant postmastectomy radiotherapy for people with node-negative T3 or T4 invasive breast cancer. [2018]

1.10.12 Do not offer radiotherapy following mastectomy to people with invasive breast cancer who are at low risk of local recurrence (for example, most people who have lymph node-negative breast cancer). [2018]

Hintergrund

The committee agreed that adjuvant postmastectomy radiotherapy should be offered to people who have macroscopically node-positive invasive breast cancer or have involved resection margins. This is because the evidence showed a beneficial effect on survival and local recurrence. Although the evidence was limited and the committee acknowledged that radiotherapy is associated with lung and cardiac morbidity, they concluded that for this group of women, the benefits of radiotherapy outweigh the harms.

There was evidence of a beneficial effect of postmastectomy radiotherapy on local recurrence and overall survival for people with node-negative invasive breast cancer. However, the committee agreed that there was a risk of over-treatment if all people with node-negative invasive breast cancer received postmastectomy radiotherapy. Therefore, the committee recommended that adjuvant postmastectomy radiotherapy should be

considered for people with node-negative T3 or T4 invasive breast cancer. There was no evidence for this specific subgroup but they would be considered at increased risk of recurrence and mortality relative to smaller, node-negative invasive breast cancers because of the size of the tumour.

The committee agreed that radiotherapy after mastectomy should not be offered to women with early invasive breast cancer who are at low risk of local recurrence (for example, most women who are lymph node-negative) because the evidence showed limited benefit in survival and local recurrence.

Dose fractionation

1.10.13 Use external beam radiotherapy giving 40 Gy in fractions as standard practice for women with invasive breast cancer after breast-conserving surgery or mastectomy. [2009]

Breast boost following breast-conserving surgery

1.10.14 Offer an external beam boost to the tumour bed for women with invasive breast cancer and a high risk of local recurrence, following whole-breast radiotherapy. [2009, amended 2018]

1.10.15 Inform women of the risk of side effects associated with an external beam boost to the tumour bed following whole-breast radiotherapy. [2009, amended 2018]

Radiotherapy to nodal areas

1.10.16 Do not offer adjuvant radiotherapy to regional lymph nodes to people with invasive breast cancer who have been shown to have histologically lymph node-negative breast cancer. [2009, amended 2018]

1.10.17 Do not offer adjuvant radiotherapy to the axilla after axillary clearance for invasive breast cancer. [2009, amended 2018]

1.10.18 Offer adjuvant radiotherapy to the supraclavicular fossa to people with invasive breast cancer and 4 or more involved axillary lymph nodes. [2009]

1.10.19 Offer adjuvant radiotherapy to the supraclavicular fossa to people with invasive breast cancer and 1 to 3 positive lymph nodes if they have other poor prognostic factors (for example, T3 and/or histological grade 3 tumours) and good performance status. [2009]

1.10.20 Consider including the internal mammary chain within the nodal radiotherapy target for people with node-positive (macrometastases) invasive breast cancer. [2018]

Hintergrund

There was good evidence that radiotherapy to the internal mammary nodes reduced locoregional recurrence and improved survival. However, the committee took into account the potential for lung and heart toxicity, and agreed the importance of using a radiotherapy technique that minimises this risk.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 08 of 12, August 2021)
am 19.08.2021**

#	Suchfrage
1	[mh ^"Breast Neoplasms"]
2	(breast OR mamma*):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesions* OR malignan*):ti,ab,kw
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	#4 with Cochrane Library publication date from Aug 2016 to present

Systematic Reviews in Medline 20210819-CL-CR-79.txt (PubMed) am 19.08.2021

#	Suchfrage
1	breast neoplasms/therapy[majr]
2	(breast[ti]) OR mamma*[ti]
3	(#2) AND (((((((tumor[ti]) OR tumors[ti]) OR tumour*[ti]) OR carcinoma*[ti]) OR adenocarcinoma*[ti]) OR neoplas*[ti]) OR sarcoma*[ti]) OR cancer*[ti]) OR lesions*[ti]) OR malignan*[ti])
4	(#3) AND (treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab] OR disease management[tiab])
5	#1 OR #4
6	(#5) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw])) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw]

#	Suchfrage
	OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
7	((#6) AND ("2016/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 19.08.2021

#	Suchfrage
1	breast neoplasms[majr]
2	(breast[ti]) OR mamma*[ti]
3	(#2) AND (((((((((tumor[ti]) OR tumors[ti]) OR tumour*[ti]) OR carcinoma*[ti]) OR adenocarcinoma*[ti]) OR neoplas*[ti]) OR sarcoma*[ti]) OR cancer*[ti]) OR lesions*[ti]) OR malignan*[ti]
4	#1 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	((#5) AND ("2016/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KA, et al.** Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. J Clin Oncol 2019;37(5):423-438.
2. **Corona SP, Roviello G, Strina C, Milani M, Madaro S, Zanoni D, et al.** Efficacy of extended aromatase inhibitors for hormone-receptor-positive breast cancer: a literature-based meta-analysis of randomized trials. Breast 2019;46:19-24.
3. **Denduluri N, Somerfield MR, Chavez-MacGregor M, Comander AH, Dayao Z, Eisen A, et al.** Selection of optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy for early breast cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol 2021;39(6):685-693.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI – Off-Label-Use; Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau vom 20. Mai 2010 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2010. [Zugriff: 20.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1129/2009-12-17-AMR6-SN-Gemcitabin_BAnz.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V; Anlage 3: Anforderungen an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen für Patientinnen mit Brustkrebs in der Fassung vom 20. März 2014 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 26. Juni 2014 B3 AT 26. August 2014 B2) in Kraft getreten am 1. Juli 2014; zuletzt geändert am 06. August 2020 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 06.10.2020 B3) Inkrafttreten: 7. Oktober 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 20.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2277/DMP-A-RL_2020-08-06_iK-2020-10-07.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 (S. 4 466) vom 17.06.2006, zuletzt geändert am 17.09.2020; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 07.01.2021 B2), in Kraft getreten am 08.01.2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2006. [Zugriff: 20.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2062/KHMe-RL_2019-12-19_iK-2020-03-11.pdf.

7. **Ibrahim EM, Al-Hajeili MR, Bayer AM, Abulkhair OA, Refae AA.** Extended adjuvant endocrine therapy in early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. *Med Oncol* 2017;34(7):131.
8. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im G.** Aromatasehemmer beim Mammakarzinom der Frau; Abschlussbericht; Auftrag A10-03 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 20.08.2021]. (IQWiG-Berichte; Band 437). URL: https://www.iqwig.de/download/A10-03_Abschlussbericht_Aromatasehemmer-beim-Mammakarzinom.pdf.
9. **Krebsgesellschaft LOD, Krebshilfe D, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Interdisziplinäre S3-Leitlinie, Langversion 4.4 [online]. AWMF-Registernummer 032-045OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2021. [Zugriff: 18.08.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2021-07.pdf.
10. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Interdisziplinäre S3-Leitlinie, Leitlinienreport 4.2 [online]. AWMF-Registernummer 032-045OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2021. [Zugriff: 18.08.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLm_S3_Mammakarzinom_2021-07.pdf.
11. **National Institute for Health Care Excellence (NICE).** Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment [online]. 07.2018. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 20.08.2021]. (NICE guideline; Band 101). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng101>.
12. **Qian X, Li Z, Ruan G, Tu C, Ding W.** Efficacy and toxicity of extended aromatase inhibitors after adjuvant aromatase inhibitors-containing therapy for hormone-receptor-positive breast cancer: a literature-based meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Res Treat* 2020;179(2):275-285.
13. **Xiao H, Jiang X, Chen C, Montero AJ, Diaby V.** Longitudinal effects of adjuvant endocrine therapy on the quality of life of post-menopausal women with non-metastatic ER+ breast cancer: a systematic review. *Pharmacoecon Open* 2018;2(4):359-369.

14. **Xu L, Zhang Z, Xiang Q, Liu Q, Duan X, Liu Y, et al.** Extended adjuvant therapy with aromatase inhibitors for early breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Breast Cancer 2019;19(5):e578-e588.

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 VerfO