Folgen für die Versorgung

Es ist mit einer überschaubaren Zahl zusätzlicher primärer Karzinomfälle zu rechnen, die im Rahmen der bewährten Strukturen behandelt werden können.

Für Patientinnen mit einem primären Her2-negativen Mammakarzinom, bei denen eine *BRCA1/2*-Keimbahnmutation nachgewiesen worden ist und die ein hohes Rückfallrisiko haben, bringt die einjährige Behandlung mit dem PARP-Inhibitor Olaparib einen klinisch relevanten Benefit. Dieses Ergebnis der OlympiA-Studie, an der Deutschland maßgeblich beteiligt war, hat international, aber auch national große Aufmerksamkeit erregt (1, 2, 3).

Zu den Patientinnen der OlympiA-Studie gehörten solche mit triple negativem Mammakarzinom (TNBC), also ohne Nachweis der Hormonrezeptoren Östrogen und Progesteron und ohne HER2-Überexpression im Tumor, aber auch solche mit einem HER2-negativen/Hormonrezeptor-positiven Karzinom. Patientinnen, die eine neoadjuvante oder präoperative Chemotherapie erhalten hatten, benötigten einen Resttumor. Bei TNBC war keine Größe vorgegeben, bei HER2-/Hormonrezeptor-positivem Status musste der Tumor ein Risikoprofil aufweisen, welches mit dem CPS-EG Score (s. u.) bestimmt wurde. Diese Score musste 3 oder größer sein.

Wurden Patientinnen zuerst operiert, musste ein triple negatives Karzinom mindestens ein pT2-Stadium ($\geq$ pT2) oder einen Lymphknotenbefall ($\geq$ pN1) aufweisen. Lag ein Hormonrezeptor-positives HER2-negatives Karzinom vor, mussten mindestens 4 Lymphknoten befallen sein ($\geq$ pN2). Die Kenntnis dieser Einschlusskriterien ist wichtig, um zu zeigen, dass alle Patientinnen einen hohen Therapiedruck und ein hohes Rückfallrisiko hatten.

Nach Abschluss der lokoregionären Therapie erhielten die Patientinnen für ein Jahr 2-mal täglich 300 mg Olaparib oder Placebo. Patientinnen mit einem hormonabhängigen Tumor wurden zusätzlich mit einem Antihormon therapiert (*Ergebnisse siehe Kasten*).

„Off-Label-Use“ in Betracht ziehen

Der Anspruch auf die Bereitstellung von Olaparib in dieser adjuvanten Indikation durch die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) bedingt eine reguläre Zulassungserweiterung. Da hiermit erst in 2022 zu rechnen ist, stellt sich die Frage nach der zulassungsüberschreitenden Anwendung im „Off-Label-Use“. Eine Regelung nach § 35 c SGB V liegt hierzu allerdings nicht vor. Das Bundessozialgericht hat in seinem Urteil vom 19. März 2002 (4) Voraussetzungen zum zulassungsüberschreitenden Einsatz eines Arzneimittels im begründeten Ausnahmefall aufgestellt. Demnach kommt die Verordnung eines off-label-use in Betracht, wenn:

- eine schwerwiegende, d. h. lebensbedrohliche oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende Erkrankung vorliegt,
- keine andere Therapie zur Verfügung steht und
- aufgrund der Datenlage die begründete Aussicht besteht, dass mit dem Präparat ein Behandlungserfolg zu erzielen ist.

Damit Letzteres angenommen werden kann, müssen Forschungsergebnisse vorliegen, die erwarten lassen, dass das Arzneimittel für die betreffende Indikation zugelassen werden kann. Dazu das BSG vom 19. März 2002: „Davon kann ausgegangen werden, wenn entweder die Erweiterung der Zulassung bereits beantragt ist und die Ergebnisse einer kontrollierten klinischen Prüfung der Phase III (gegenüber Standard oder Placebo) veröffentlicht sind und eine klinisch relevante Wirksamkeit respektive einen klinisch relevanten Nutzen bei vertretbaren Risiken belegen oder außerhalb eines Zulassungsverfahrens gewonnene Erkenntnisse veröffentlicht sind, die über Qualität und Wirksamkeit des Arzneimittels in dem neuen Anwendungsgebiet zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen zulassen und aufgrund deren in den einschlägigen Fachkreisen Konsens über einen voraussichtlichen Nutzen in dem vorgenannten Sinne besteht“ (4). Diese Voraussetzungen müssen im Einzelfall kumulativ erfüllt sein.

Beim Off-Label-Use von Arzneimitteln sind ferner haftungsrechtliche Gesichtspunkte, besondere Anforderungen an die Aufklärung der Patienten und die Dokumentation der Behandlung zu beachten. Hierzu hat das OLG Dresden in seiner Entscheidung vom 15. Mai 2018 festgestellt, dass nicht jeder Off-Label-Use in der Arzneimitteltherapie einen Behandlungsfehler darstellt (5). Lässt sich der Off-Label-Use vielmehr unter Rückgriff auf wissenschaftliche Erkenntnisse und fehlende Behandlungsalternativen mit zugelassenen Arzneimitteln begründen, ist er auch haftungsrechtlich zu akzeptieren.

Neu und bisher durch die Rechtsprechung nicht explizit geklärt, ist der Umgang mit einer der Indikationsstellung zur zulassungsüberschreitenden Therapie obligat vorgeschalteten „companion diagnostic“. Die OlympiA-Studie schloss hierzu Patientinnen mit Mammakarzinom und nachgewiesener *BRCA1*- oder *BRCA2*-Keimbahnmutation ein. Zwar erlaubt die EBM GOP 11601 eine *BRCA1/2*-Keimbahndiagnostik zum Zwecke der Therapieindikationsstellung. Jedoch ist diese beschränkt auf das metastasierte Mammakarzinom. Daher empfiehlt es sich, bei

Vorliegen der familiären Einschlusskriterien die Gendiagnostik nach EBM GOP 11440 zu indizieren. Es sei betont, dass die Gendiagnostik in den Geltungsbereich des Gendiagnostikgesetzes fällt und eine diesbezügliche Aufklärung und Beratung zwingend erforderlich ist.

Mengenmäßige Erhebung

Die erstmalige Anwendung eines PARP-Inhibitors in der Primärtherapie des Mammakarzinoms wirft ferner die Frage auf, ob ausreichende Kompetenzen und Kapazitäten zur Einführung dieser Therapieform in die Praxis vorliegen.

Bei Frauen mit Hormonrezeptor-positiven Tumoren wird für die neoadjuvante Situation die Kalkulation des CPS&EG-Score gefordert. Er lässt sich aus dem klinischen Stadium vor Therapiebeginn, dem pathologischen Stadium nach neoadjuvanter Chemotherapie, dem Hormonrezeptorstatus und dem Grading errechnen (6). Er ist ein mittlerweile gut validierter prognostischer Faktor für ein erhöhtes Rezidivrisiko nach neoadjuvanter Chemotherapie – auch bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Karzinom. Da er bisher jedoch keine Therapierrelevanz hatte, ist er in der Routineversorgung kaum implementiert. Eine Erfassung des Scores bei geeigneten Fällen, e. g. im Rahmen der Tumorboard-Vorstellung, wäre zu implementieren.

Die mit 80 % größte Gruppe der OlympiA-Studie sind Patientinnen mit einem TNBC. Anhand der detaillierten Verteilungen von Tumorstadien des Tumorregisters München (7) ist eine Abschätzung unter Einbeziehung der bundesweiten Daten am RKI (8) möglich: Danach weisen rund 6 % der rund 67 000 Neuerkrankungen pro Jahr ein pT2- oder pN1-Stadium und einen Hormonrezeptor-negativen Status auf. Von diesen sind wiederum 2 Drittel Her2-negativ; somit erfüllen 4 % (rund 2 800) aller primären Mammakarzinome die klinischen Kriterien.

Nach Untersuchungen des Deutschen Konsortiums (9) und seinen Netzwerkpartnern (zertifizierte Brustkrebszentren) erfüllt ein Drittel dieser Erkrankten die familienanamnestischen Kriterien für eine genetische Untersuchung nach EBM GOP 11440. Für die 2 Drittel singular (ohne weitere familiäre Belastung) auftretenden TNBC wird die BRCA-Keimbahnanalyse bereits im Rahmen der Besonderen Versorgung nach §140 a für alle Frauen, deren Tumor vor dem 50. Lebensjahr aufgetreten ist, bereitgestellt.

Angesichts des jungen Alters der Patientinnen in der OlympiA-Studie (median 42–43 Jahre, Interquartilsabstand 36–50 Jahre), bei denen eine BRCA-Testung bereits im Rahmen der etablierten Versorgung umgesetzt ist, ist mit einer überschaubaren Anzahl zusätzlicher Fälle zu rechnen, die im Rahmen der bewährten Versorgungsstrukturen zusammen mit weiteren Datenauswertungen der klinischen Krebsregister konkretisiert werden können.

Fazit: Die OlympiA-Studie mit hoher Beteiligung deutscher Studienzentren belegt eine sehr gute

ERGEBNISSE DER OLYMPIA-STUDIE

Insgesamt wurden 1 836 Patientinnen in die Studie eingeschlossen. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 2,5 Jahren war das invasive krankheitsfreie Überleben durch die Gabe von Olaparib nach 3 Jahren signifikant um absolut 8,8 % von 77,1 % auf 85,9 % (HR 0,58; 99,5%-KI: 0,41–0,82; $p < 0,0001$) verbessert. Auch das Fernmetastasen-freie Überleben konnte signifikant um absolut 7,1 % von 80,4 % auf 87,5 % verbessert werden (HR 0,57; 99,5%-KI: 0,39–0,83; $p < 0,0001$). Das Gesamtüberleben ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht aussagekräftig und beträgt unter Placebo 88,3 % vs. 92 % im Olaparibarm (HR 0,68; 99,5%-KI: 0,44–1,05; $p = 0,024$). Die Ergebnisse waren homogen und gelten für alle Untergruppen – unabhängig von Vortherapie, Erkrankungsstadium, Hormonabhängigkeit des Tumors etc.

Die Nebenwirkungen lagen im zu erwartenden Rahmen. Über Übelkeit klagten 57 % der Patientinnen im Olaparibarm im Vergleich zu 23 % im Placeboarm. Schwäche trat in 40 % vs. 27 % auf, Anämie in 23 % vs. 4 % und Neutropenie in 16 % vs. 7 %. Höhergradige Nebenwirkungen waren insgesamt gering. Am häufigsten betrafen diese das blutbildende System (Anämie Grad 3–4: 8,7 % vs. 0,3 % und Neutropenie: 4,8 % vs. 0,8 %). Nebenwirkungen von besonderem Interesse waren MDS/AML, Pneumonitis und andere maligne Zweiterkrankungen (3,3 % vs. 5,1 %; 1,0 % vs. 1,2 % und 2,2 % vs. 3,5 %). Die Therapie kann damit als gut verträglich eingestuft werden, was sich auch in der guten, in beiden Armen gleich verlaufenden Lebensqualität widerspiegelt.

Wirksamkeit von Olaparib beim fortgeschrittenen primären BRCA1- oder BRCA2-assoziierten Mammakarzinom. Aufgrund des hohen Therapiedrucks und der kurativen Situation ist eine zügige Bereitstellung dieser zielgerichteten Therapie im Rahmen eines Off-Label-Use in der Interimsphase bis zur Zulassungserweiterung anzustreben. Diese umfasst auch die genetische Untersuchung, sofern eine rein therapeutische Indikationsstellung zur Genuntersuchung vorliegt. Hochrechnungen zum Bedarf belegen, dass dies in den bereits etablierten Versorgungsstrukturen möglich ist.

DOI: 10.3238/PersOnko.2021.08.23.06

Prof. Dr. med. Rita Schmutzler

*Direktorin Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs,
Universitätsklinikum Köln*

Prof. Dr. med. Sibylle Loibl,

German Breast Group c/o GBG Forschungs GmbH Neu-Isenburg

Interessenkonflikt: Prof. Schmutzler erhielt Beratungshonorare von MSD und AstraZeneca, Kongressgebühren-, Reisekostenerstattung sowie Vortragshonorare von AstraZeneca und ist Mitglied im Steering und Executive Board der OlympiA-Studie. Prof. Loibl erhielt Beratungs-, Vortragshonorare und Drittmittelunterstützung von AbbVie, AstraZeneca, GSK und Pfizer sowie Reisekostenerstattung von AstraZeneca.

Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/lit3321

Folgen für die Versorgung

Es ist mit einer überschaubaren Zahl zusätzlicher primärer Karzinomfälle zu rechnen, die im Rahmen der bewährten Strukturen behandelt werden können.

1. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, et al.: Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021 Jun 24; 384 (25): 2394–405. doi: 10.1056/NEJMoa2105215.
2. Tutt ANJ, et al.: OlympiA: A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled trial of adjuvant olaparib after (neo)adjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA1/2 mutations and high-risk HER2-negative early breast cancer. *JCO* 2021; 39: 18_suppl, LBA1-LBA1.
3. American Society of Clinical Oncology: Management of Hereditary Breast Cancer. <https://www.asco.org/research-guidelines/quality-guidelines/guidelines/breastcancer#143725> (last accessed on 20 July 2021).
4. Bundessozialgericht (BSG) vom 19. März 2002 (Az.: B 1 KR 37/00 R).
5. OLG Dresden vom 15. Mai 2018 (Az.: 4 U 248/16)
6. Mittendorf EA, Jeruss JS, Tucker SL, Kolli A, Newman LA, et al.: Validation of a novel staging system for disease-specific survival in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011 May 20; 29 (15): 1956–62. doi: 10.1200/JCO.2010.31.8469.
7. Tumorregister München: <https://www.tumorregister-muenchen.de/> (last accessed on 20 July 2021).
8. Krebs in Deutschland, RKI
9. Rhiem K, Bücker-Nott HJ, Hellmich M, Fischer H, Ataseven B, et al.: Benchmarking of a checklist for the identification of familial risk for breast and ovarian cancers in a prospective cohort. *Breast J* 2019 May; 25 (3): 455–60. doi: 10.1111/tbj.13257.