



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, BRCA1/2-Mutationen, Progredienz nach hormoneller Behandlung)

Vom 3. Juni 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. Juni 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch Bekanntmachung vom 15. Juli 2021 (BAnz AT 08.09.2021 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Olaparib gemäß dem Beschluss vom 16. Januar 2020 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Olaparib

Beschluss vom: 3. Juni 2021

In Kraft getreten am: 3. Juni 2021

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 3. November 2020):

Lynparza wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 3. Juni 2021):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC); BRCA1/2-mutiert (in der Keimbahn und/oder somatisch); progrediente Erkrankung nach vorheriger Behandlung mit Abirateron und/oder Enzalutamid

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel; unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Olaparib gegenüber einer patientenindividuellen Therapie:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC); BRCA1/2-mutiert (in der Keimbahn und/oder somatisch); progrediente Erkrankung nach vorheriger Behandlung mit Abirateron und/oder Enzalutamid

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-106) und dem Addendum (A21-51) sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↑	Vorteile bei den Schmerzen (stärkster Schmerz, Beeinträchtigung durch Schmerz) und den symptomatischen skelettbezogenen Ereignissen (Aufreten einer Rückenmarkskompression)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Nachteile bei den spezifischen UEs (Anämie, Übelkeit)
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 PROfound:

Olaparib + Androgendeprivationstherapie (ADT) vs. Abirateron + Prednison oder Prednisolon + ADT *oder* Enzalutamid + ADT

Studiendesign: randomisiert, parallel, offen

2. Datenschnitt vom 20.03.2020

Relevante Teilpopulation: Patienten mit einer BRCA1/2-Mutation

Mortalität

Endpunkt	Olaparib + ADT		Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Gesamtüberleben					
	102	20,1 [17,3; 26,8] 53 (52,0)	58	14,4 [10,7; 18,9] 41 (70,7)	0,60 [0,40; 0,91]; p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a AD: 5,7 Monate

Morbidität

Endpunkt	Olaparib + ADT		Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben (PFS)					
radiologisches progressionsfreies Überleben (rPFS)	102	9,8 [7,6; 11,3] 62 (60,8)	58	3,0 [1,8; 3,5] 51 (87,9)	0,19 [0,12; 0,29]; < 0,0001 AD: 6,8 Monate
Symptomatik					
Schmerz (BPI-SF)					
stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)	102	22,8 [14,5; n. b.] 25 (24,5)	58	5,5 [2,6; n. b.] 19 (32,8)	0,35 [0,18; 0,67]; < 0,001
Schmerzintensität (BPI-SF Items 3-6; ergänzend dargestellt)	102	n. e. 19 (18,6)	58	5,5 [3,6; n. b.] 15 (25,9)	0,33 [0,15; 0,69]; 0,002

Endpunkt	Olaparib + ADT			Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT			Intervention vs. Kontrolle
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Auswertungszeitpunkt MW (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Auswertungszeitpunkt MW (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert Hedges' g
Schmerz (BPI-SF)							
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Items 9a-g)	76	1,68 (2,18)	-0,05 (0,12)	45	1,79 (2,15)	1,13 (0,24)	-1,18 [-1,72; -0,65]; < 0,001 Hedges' g: -0,91 [-1,30; -0,52]

Endpunkt	Olaparib + ADT		Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Symptomatische skelettbezogene Ereignisse					
symptomatische skelettbezogene Ereignisse	102	n. e. 18 (17,6)	58	n. e. 12 (20,7)	0,64 [0,31; 1,39]; 0,255
Endpunktkomponenten:					
neue symptomatische, pathologische Knochenfrakturen	102	n. e. 5 (4,9)	58	n. e. 4 (6,9)	0,56 [0,15; 2,31]; 0,310
Strahlentherapie zur Verhinderung oder Linderung skelettaler Symptome	102	n. e. 15 (14,7)	58	n. e. 8 (13,8)	0,88 [0,38; 2,20]; 0,862
Auftreten einer Rückenmarkskompression	102	n. e. 4 (3,9)	58	n. e. 7 (12,1)	0,28 [0,07; 0,92]; 0,026
orthopädisch-chirurgischer Eingriff wegen Knochenmetastasen	102	n. e. 1 (1,0)	58	n. e. 2 (3,4)	0,22 [0,01; 2,29]; 0,207

Endpunkt	Olaparib + ADT			Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT			Intervention vs. Kontrolle
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Auswertungszeitpunkt MW (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Auswertungszeitpunkt MW (SE)	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)							
Keine verwertbaren Auswertungen.							

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Olaparib + ADT			Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT			Intervention vs. Kontrolle
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Auswertungszeitpunkt MW (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Auswertungszeitpunkt MW (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert Hedges' g
FACT-P							
Keine verwertbaren Auswertungen							

Nebenwirkungen

Endpunkt	Olaparib + ADT		Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
	102	0,5 [0,4; 0,9] 99 (97,1)	58	0,9 [0,7; 1,0] 52 (89,7)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	102	n. e. 38 (37,3)	58	11,1 [6,7; n. b.] 14 (24,1)	0,99 [0,53; 1,93]; 0,999
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	102	8,3 [5,7; n. b.] 56 (54,9)	58	12,7 [3,4; n. b.] 23 (39,7)	0,97 [0,60; 1,63]; 0,887
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	102	n. e. 19 (18,6)	58	n. e. 6 (10,3)	1,15 [0,47; 3,23]; 0,689
PRO-CTCAE					
Keine verwertbaren Auswertungen.					
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
MDS (PT, UEs)					
	102	k. A.	58	k. A.	k. A.
AML (PT, UEs)					
	102	k. A.	58	k. A.	k. A.

Pneumonitis (PT, UEs)					
	102	k. A.	58	k. A.	k. A.
Anämie (PT, schwere UEs)					
	102	n. e. 24 (23,5)	58	n. e. 1 (1,7)	11,60 [2,42; 208,02]; 0,003
Übelkeit (PT, UEs)					
	102	14,8 [3,6; n. b.] 47 (46,1)	58	n. e. 10 (17,2)	2,79 [1,46; 5,90]; 0,003
^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung. Verwendete Abkürzungen: AD: Absolute Differenz; ADT: Androgendeprivationstherapie; AML: akute myeloische Leukämie; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EPAR: European Public Assessment Report; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; MDS: myelodysplastisches Syndrom; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; P: Prednison/Prednisolon; PRO: Patient-reported Outcome; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

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

Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC); BRCA1/2-mutiert (in der Keimbahn und/oder somatisch); progrediente Erkrankung nach vorheriger Behandlung mit Abirateron und/oder Enzalutamid

ca. 1490 - 1980 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: 17. März 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Olaparib soll durch in der Therapie von Patienten mit Prostatakarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Urologie und weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Eine medikamentöse Kastration mit einem GnRH-Agonisten oder Antagonisten soll während der Behandlung von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden.

Vor Einleitung der Therapie mit Lynparza muss bei Patienten mit BRCA1/2-mutiertem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom eine schädigende oder vermutet schädigende BRCA1/2-Mutation nachgewiesen werden. Der BRCA1/2-Mutationsstatus sollte von einem erfahrenen Labor mittels einer validierten Testmethode nachgewiesen werden. Patienten, die positiv auf Mutationen der BRCA1/2-Gene getestet werden, sollte eine genetische Beratung gemäß den nationalen Vorschriften angeboten werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC); BRCA1/2-mutiert (in der Keimbahn und/oder somatisch); progrediente Erkrankung nach vorheriger Behandlung mit Abirateron und/oder Enzalutamid

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Olaparib	69.059,30 €
LHRH-Analogon	1.781,48 € - 2.154,36 €
Gesamt	70.840,78 € - 71.213,66 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + LHRH-Analogon	
Abirateronacetat	45.842,70 €
Prednison oder Prednisolon	55,70 € - 67,20 €
LHRH-Analogon	1.781,48 € - 2.154,36 €
Gesamt	47.679,88 € - 48.064,26 €
Enzalutamid + LHRH-Analogon	
Enzalutamid	45.028,23 €
LHRH-Analogon	1.781,48 € - 2.154,36 €
Gesamt	46.809,71 € - 47.182,59 €
Cabazitaxel + Prednison oder Prednisolon	
Cabazitaxel	59.154,95 €
Prednison oder Prednisolon	55,70 € - 67,20 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Gesamt	59.210,65 € - 59.222,15 €
Docetaxel + Prednison oder Prednisolon	
Docetaxel	21.230,61 €
Prednison oder Prednisolon	95,34 € - 104,17 €
Gesamt	21.325,95 € - 21.334,78 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer 15. Mai 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 3. Juni 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 3. Juni 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken