Gemeinsamer Bundesausschuss

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

Vom 6. Juli 2023

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss ... 3
1. Rechtsgrundlage ... 3
2. Eckpunkte der Entscheidung ... 3
3. Bürokratiekostenermittlung ... 33
4. Verfahrensablauf ... 34
5. Beschluss ... 36
6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger ... 50
B. Bewertungsverfahren ... 61
1. Bewertungsgrundlagen ... 61
2. Bewertungsentscheidung ... 61
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 61
2.2 Nutzenbewertung ... 61
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ... 62
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens ... 63
2. Ablauf der mündlichen Anhörung ... 67
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen ... 68
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung ... 68
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ... 70
5.1 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH ... 70
5.2 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH ... 116
5.3 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH ... 121

5.4 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....129
5.5 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH.....132
5.6 Stellungnahme des vfa - Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. 137
5.7 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH.....143
5.8 Stellungnahme der Novartis Radiopharmaceuticals GmbH 150
5.9 Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH 154
5.10 Stellungnahme der DGHO, DGU.....159
D. Anlagen 187
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung 187
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....202

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-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 16. Dezember 2022 hat die AstraZeneca GmbH 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 13. Januar 2023, 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 Wirkstof Olaparib mit dem

neuen Anwendungsgebiet der Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist eingereicht.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Olaparib 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 Methoden[1] wurde in der Nutzenbewertung von Olaparib nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1. Zugelassenes Anwendungsgebiet von Olaparib (Lynparza) gemäß Fachinformation

Lynparza wird angewendet in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 06.07.2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon:

- Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist; nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem

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

Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist)

oder

– Enzalutamid (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet; nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist)

oder

– Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten mit 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)

oder

– Best-Supportive-Care (nur für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand (ECOG Performance Status ≥ 2))

<u>b) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben</u>

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist),
- Enzalutamid (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet) und
- Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist)

unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des BRCA1/2-Mutationsstatus.

<u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u>

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.

<u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:</u>

zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms die Wirkstoffe Bicalutamid, Cyproteronacetat, Flutamid, Degarelix, Buserelin, Goserelin, Leuprorelin, Triptorelin, Enzalutamid, Abirateronacetat, Estramustin, Cabazitaxel, Docetaxel, Mitoxantron, (177Lu) Lutetiumvipivotidtetraxetan und Radium-223-dichlorid zur Verfügung. Nicht berücksichtigt werden Arzneimittel mit expliziter Zulassung für das hormonsensitive Prostatakarzinom.

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

zu 3. Für das metastasierte, kastrationsresistente Prostatakarzinom liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu den Wirkstoffen Olaparib (Monotherapie), Radium-223-dichlorid, Enzalutamid, Abirateronacetat und Cabazitaxel vor.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

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 (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Vor dem Hintergrund, dass die Patienten gemäß dem vorliegenden Anwendungsgebiet mit Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon behandelt werden, wurde bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen, dass die individuelle therapeutische Entscheidung in der Zielpopulation gegen eine alleinige Fortführung der konventionellen Androgendeprivation („abwartendes Vorgehen“) getroffen worden ist. Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (ADT) wird daher im vorliegenden Fall nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass eine bestehende konventionelle ADT fortgeführt wird. Unter konventioneller ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden.

Weiterhin adressiert das vorliegende Anwendungsgebiet generell die Behandlung von Patienten mit einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) unabhängig davon, ob die Patienten bereits eine vorherige Behandlung des mCRPC erhalten haben. Daher wird es vom G-BA für sachgerecht erachtet, das Anwendungsgebiet in Patienten ohne eine vorherige Behandlung des mCRPC (Patientengruppe a)) und solche nach einer vorherigen Behandlung des mCRPC (Patientengruppe b)) zu unterteilen.

Das vorliegende Anwendungsgebiet stellt zudem auf Patienten ab, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. Die Behandlungsfähigkeit für eine Chemotherapie ist keine eindeutig definierte Variable bzw. lässt sich die Indikation für eine Chemotherapie nicht eindeutig definieren. Entsprechend des zugelassenen Anwendungsgebietes ist die individuelle therapeutische Entscheidung zum Zeitpunkt der Therapie mit Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon in der Zielpopulation gegen eine Chemotherapie getroffen worden. Eine Chemotherapie wird daher im vorliegenden Fall nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

a) initiale Therapie des mCRPC

Die Wirkstoffe Abirateronacetat (in Kombination mit Prednison oder Prednisolon) und Enzalutamid sind bei Patienten ohne vorherige Behandlung mit Docetaxel explizit für die Anwendung bei einem asymptomatischen oder mild symptomatischen Verlauf zugelassen. In Leitlinien werden Abirateronacetat (in Kombination mit Prednison oder Prednisolon) und Enzalutamid dabei jedoch unabhängig davon empfohlen, ob ein asymptomatischer oder mild symptomatischer Verlauf vorliegt. Eine regelhafte Präferenz für einen dieser Wirkstoffe gegenüber den jeweils anderen Wirkstoffen lässt sich dabei insgesamt nicht feststellen. Das vorliegende Anwendungsgebiet von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon umfasst jedoch auch Patienten mit symptomatischem Verlauf der Erkrankung. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.

In den jeweiligen Nutzenbewertungen konnte sowohl für Abirateronacetat (in Kombination mit Prednison oder Prednisolon) mit Beschluss vom 04.07.2013 als auch für Enzalutamid mit Beschluss vom 18.06.2015 jeweils ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber dem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation festgestellt werden.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird zudem berücksichtigt, dass die Patienten bereits eine Vortherapie mit Docetaxel oder einer neuartigen hormonellen Substanz (NHA) in früheren Krankheitsstadien erhalten haben können. Diesbezüglich sind Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon sowie Enzalutamid auch für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist, zugelassen. Für dieses Anwendungsgebiet konnte für Abirateronacetat mit Beschluss vom 29.03.2012 sowie für Enzalutamid mit Beschluss vom 20.02.2014 für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt werden.

Für Patienten, die bereits eine Vortherapie mittels NHA erhalten haben, steht mit Olaparib als Monotherapie eine weitere von Leitlinien empfohlene Therapieoption zur Verfügung. Die Zulassung besteht für Patienten mit BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch). In der Nutzenbewertung konnte für Olaparib ein

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer patientenindividuellen Therapie festgestellt werden (Beschluss vom 03.06.2021).

Für Patienten mit symptomatischem mCRPC und einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG Performance Status ≥ 2), die eine eingeschränkte Behandlungsfähigkeit aufweisen, soll laut aktueller S3-Leitlinie[2] eine symptombezogene Therapie angeboten werden. Daher wird für diese Patienten Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als Best-Supportive-Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Eine Chemotherapie mit Docetaxel (in Kombination mit Prednison oder Prednisolon) kommt aufgrund des vorliegenden Anwendungsgebiets nicht in Betracht.

In der Gesamtschau bestimmt der G-BA daher für Patienten mit mCRPC, die noch keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben und bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid, Olaparib als Monotherapie oder Best-Supportive-Care als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien.

Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.

In den vorliegenden Leitlinien werden für die initiale Behandlung des mCRPC bei symptomatischen Patienten sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 S. 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.

b) nach vorheriger Therapie des mCRPC

Für erwachsene Patienten mit mCRPC, die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben, wird gemäß den vorliegenden Leitlinien insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) eine weitere zielgerichtete Behandlung empfohlen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird in diesem Zusammenhang davon ausgegangen, dass die Patienten zusätzlich zur vorherigen Therapie des mCRPC auch bereits eine weitere Vortherapie mittels Docetaxel oder NHA in früheren Krankheitsstadien erhalten haben können. In den Leitlinien liegen zwar

[2] Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Prostatakarzinoms (Version 6.2, Oktober 2021)

keine Empfehlungen für eine Standardtherapiesequenz vor, allerdings wird vornehmlich für einen Therapiestrategiewechsel unter Berücksichtigung eines alternativen Wirkmechanismus plädiert. Die Therapieentscheidung erfolgt somit insbesondere anhand der patientenindividuell zu berücksichtigenden Vortherapie(n).

Patienten, die bereits eine Androgenrezeptor-gerichtete Behandlung mit Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon oder Enzalutamid als Therapie erhalten haben, kann in der weiteren Linie eine Sequenztherapie unter Berücksichtigung des bisher nicht verabreichten Wirkstoffes angeboten werden. Daher ist zu beachten, mit welcher Androgenrezeptor-gerichteten Behandlung die Patienten zuvor bereits behandelt worden sind. Anhand der Leitlinien kann jedoch nicht abschließend beurteilt werden, ob eine zweite Androgenrezeptor-gerichtete Behandlung nach Progress unter der Erstlinienbehandlung mit dem jeweils anderen Wirkstoff möglicherweise weniger effektiv ist als eine Chemotherapie mit Docetaxel in der Zweitlinie. Beide Wirkstoffe sind bei Patienten ohne vorherige Behandlung mit Docetaxel explizit für die Anwendung bei einem asymptomatischen oder mild symptomatischen Verlauf zugelassen.

Für Patienten, die bereits eine Vortherapie mittels NHA erhalten haben, steht zudem mit Olaparib als Monotherapie eine weitere von Leitlinien empfohlene Therapieoption zur Verfügung. Die Zulassung besteht für Patienten mit BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch). In der Nutzenbewertung konnte für Olaparib (als Monotherapie) ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer patientenindividuellen Therapie festgestellt werden (Beschluss vom 03.06.2021).

Weiterhin ist Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist, zugelassen und wird in den Leitlinien empfohlen. Für dieses Anwendungsgebiet konnte mit Beschluss vom 29.03.2012 für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt werden.

Auch Enzalutamid ist zudem zugelassen zur Behandlung von Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet. In der zugehörigen Nutzenbewertung konnte mit Beschluss vom 20.02.2014 ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt werden.

In Leitlinien werden Abirateronacetat (in Kombination mit Prednison oder Prednisolon) und Enzalutamid dabei unabhängig davon empfohlen, ob ein asymptomatischer oder mild symptomatischer Verlauf vorliegt. Das zugelassene Anwendungsgebiet von Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon umfasst jedoch auch Patienten mit symptomatischem Verlauf der Erkrankung. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.

Für Patienten, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind, steht mit Cabazitaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon eine weitere zugelassene und von Leitlinien für diese Behandlungssituation empfohlene Therapieoption zur Verfügung. In der Nutzenbewertung konnte für Cabazitaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 29.03.2012).

Weiterhin ist Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom zugelassen und wird von Leitlinien ebenfalls empfohlen.

Eine Chemotherapie mit Docetaxel oder mit Cabazitaxel (jeweils in Kombination mit Prednison oder Prednisolon) wird aufgrund des vorliegenden Anwendungsgebiets jedoch nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Bei (177)Lutetiumvipivotidtetraxetan handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 09.12.2022). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird (177)Lutetiumvipivotidtetraxetan für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

In der Gesamtschau bestimmt der G-BA daher für Patienten mit mCRPC, die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben, eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid und Olaparib als Monotherapie unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des BRCA1/2-Mutationsstatus als zweckmäßige Vergleichstherapie.

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.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ursprünglich wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

a) Erwachsene mit unvorbehandeltem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Als geeignete Komparatoren wurden vom G-BA Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon und Enzalutamid ohne Einschränkung hinsichtlich der Symptomatik erachtet.

b) Erwachsene mit vorbehandeltem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist

Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und des BRCA1/2-Mutationsstatus

Im Rahmen dieser patientenindividuellen Therapie wurden Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid und Olaparib (Monotherapie) als geeignete Komparatoren erachtet.

Die Zulassung von sowohl Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon und Enzalutamid schränkt vor einer Chemotherapie jedoch auf asymptomatische bis mild-symptomatische Patienten ein. Nach einer Chemotherapie mit Docetaxel sind Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon und Enzalutamid ohne Einschränkung hinsichtlich der Symptomatik zugelassen.

Diesbezüglich ist die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund des Urteils des Bundessozialgerichts vom 22.02.2023, Az.: D 3 KR 14/21 R, geboten, da dieses die Benennung von Arzneimitteln im Off-Label-Use als zweckmäßige Vergleichstherapie grundsätzlich für unzulässig erachtet, wenn diese nicht im engeren Sinne den Zweckmäßigkeitsanforderungen im Sinne des § 2 Absatz 1 S. 3, § 12 SGB V entspricht.

Olaparib ist als Monotherapie nach Vorbehandlung mit einer neuen hormonellen Substanz im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen und wird auf Basis des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse bei Patienten mit mCRPC und BRCA-Mutation ohne Vorbehandlung (Patientengruppe a)) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Infolge der zu berücksichtigenden Zulassungseinschränkung bei Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon sowie bei Enzalutamid auf asymptomatische bis mild-symptomatische Patienten wurden für symptomatische Patienten, bei denen Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon keine therapeutische Option ist, weitere Behandlungsoptionen in der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich, um das gesamte Anwendungsgebiet zu umfassen. Entsprechend der Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie kommt für Patienten mit symptomatischer, progredienter Erkrankung und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG Performance Status ≥ 2) auch eine symptombezogene Therapie (Best-Supportive-Care) in Betracht. Aus diesen Gründen wurde eine Best-Supportive-Care als Behandlungsoption für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand (ECOG Performance Status ≥ 2) in der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergänzt.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung.

2.1.3. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon wie folgt bewertet:

a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

a1) Erwachsene mit BRCA-Mutation

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

a2) Erwachsene ohne BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp)

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

a) Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon zur Behandlung erwachsener Männer mit kastrationsresistentem metastasiertem Prostatakarzinom (mCRPC) legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt vom 14.03.2022 der Studie PROpel vor, welche seit Oktober 2018 in 126 Studienzentren, insbesondere in Australien, Europa und Nord- sowie Südamerika durchgeführt wird.

b) Bei der Studie PROpel handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase III Studie, in der Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon gegen Abirateron und Prednison oder Prednisolon verglichen wird.

c) In die Studie wurden insgesamt 796 erwachsene Patienten mit mCRPC eingeschlossen, die in diesem Krankheitsstadium noch keine Vortherapie bekommen hatten und einen guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1, aufwiesen. Eine Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon (N = 399) oder Placebo mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon (N = 397) stratifiziert nach Vorliegen von Metastasen (nur Knochen / viszeral / andere) und Docetaxel-Vorbehandlung im mHSPC-Stadium (ja / nein).

d) Die Behandlung im Interventions- sowie im Kontrollarm erfolgte entsprechend der jeweiligen Fachinformation. Gemäß Einschlusskriterien sollten die Patienten zusätzlich zur Studienmedikation eine bestehende ADT fortsetzen, entweder in Form einer medikamentösen Kastration mit Gonadotropin-freisetzendes-Hormon (GnRH)-Analogon oder einer chirurgischen Kastration durch Entfernung beider Hoden.

e) Primärer Endpunkt der Studie ist das radiologisch bestätigte progressionsfreie Überleben (rPFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reicht der pharmazeutische Unternehmer den 3. Datenschnitt vom 12.10.2022 der Studie PROpel nach. Zudem wurden auch erstmalig zusätzliche Daten zur Charakterisierung der Studienpopulation in Form von aggregierten Daten zum homologen Rekombinationsreparatur (HRR)- sowie zum Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (BRCA)-Mutationsstatus vorgelegt, wobei etwa ein Drittel der Patienten eine HRR-Mutation und 10 % der Patienten eine BRCA1/2-Mutation aufwiesen. Diese Subgruppenanalysen waren nicht präspezifiziert, wurden für den 3. Datenschnitt jedoch von der europäischen Zulassungsbehörde (European Medicines Agency [EMA]) gefordert und werden daher für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Die vorliegende Bewertung basiert für alle Endpunkte auf den Ergebnissen des vom pharmazeutischen Unternehmer mit seiner schriftlichen Stellungnahme nachgereichten 3. Datenschnitts vom 12. Oktober 2022.

Es verbleibt jedoch unklar, welcher Anteil der Patienten begleitend eine Androgendeprivationstherapie (ADT) erhalten hat. Gemäß Einschlusskriterien der Studie PROpel mussten alle Patienten eine kontinuierliche Therapie mit einem GnRH-Analogon oder eine bilaterale Orchiektomie innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung aufweisen und die kontinuierliche Therapie mit einem GnRH-Analogon fortführen. Entsprechend der aus dem Dossier vorliegenden Studienunterlagen ist eine begleitende Behandlung mit GnRH-Analoga ausschließlich für 53,9 % der Patienten, eine vorherige bilaterale Orchiektomie für 5,7 % der Patienten dokumentiert. Im Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer zwar weitere Informationen zum Anteil der Patienten vorgelegt, bei denen eine ADT fortgeführt wurde, jedoch variieren diese Angaben je nach Darstellungsweise zwischen 74,7 % und 91,1 %.

<u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u>

Endpunktübergreifende Betrachtung

In den Subgruppenanalysen zu dem Merkmal „BRCA-Mutationsstatus“ (BRCA-mutiert vs. BRCA-Wildtyp) zeigten sich für die Endpunkte Gesamtüberleben, symptomatische skelettbezogene Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels FACT-P) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) jeweils deutlich unterschiedliche Effekte in Abhängigkeit des BRCA-Mutationsstatus. Diese Effektmodifikation zum Merkmal „BRCA-

Mutationsstatus“ tritt somit konsistent in mehreren für die vorliegende Bewertung relevanten Endpunkten auf.

Der G-BA hält es vor diesen Hintergründen für sachgerecht, anhand der aufgetretenen Effektmodifikation bezüglich des Merkmals „BRCA-Mutationsstatus“ eine separate Bewertung des Zusatznutzens für Patienten mit BRCA-Mutation und ohne BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp) vorzunehmen.

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie PROpel definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache, unabhängig davon, ob der Patient zum Zeitpunkt des Todes die ihm in der Studie zugeordnete Therapie abgebrochen hat oder bereits eine nachfolgende Krebstherapie erhielt. Für diesen Endpunkt zeigt sich in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für Patienten mit BRCA-Mutation zeigt sich im Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon gegenüber Abirateron und Prednison oder Prednisolon. Diesbezüglich wird das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben als eine sehr deutliche Verbesserung bewertet.

Für Patienten ohne BRCA-Mutation zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFS) wurde in der Studie PROpel operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt eines der folgenden Ereignisse: radiologisch festgestellte Progression nach Einschätzung der Prüfärzt:innen bzw. des BICR oder Tod aus jeglichen Gründen (bei fehlender Progression), unabhängig davon, ob der Patient die Studienmedikation abbrach oder vor Progression eine andere Antitumortherapie erhielt. Die radiologische Progression wurde über die RECIST 1.1 für das Weichteilgewebe und die PCWG-3 für metastatische Knochenläsionen erhoben. Die Erhebung erfolgte dabei durch die Prüfärztin oder den Prüfarzt bzw. auf der Grundlage einer verblindeten, unabhängigen und zentralen Bewertung (BICR).

Unter Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon ist das rPFS im Vergleich zu Abirateron in Kombination Prednison oder Prednisolon in der Gesamtpopulation statistisch signifikant verlängert.

Bei dem vorliegenden Endpunkt rPFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach RECIST- sowie PCWG3-Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) und Schmerzintensität (BPI-SF Items 3-6)

Für die Endpunkte stärkster Schmerz, erhoben mittels BPI-SF Item 3, sowie Schmerzintensität, erhoben mittels BPI-SF Items 3-6, zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g)

Der Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz wurde erhoben mittels des BPI-SF Items 9a-g und operationalisiert als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung bei einer Zunahme um ≥1,5 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn.

Für Patienten mit BRCA-Mutation zeigt sich im vorliegenden Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied, der einen relevanten Vorteil von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon gegenüber Abirateron und Prednison oder Prednisolon aufzeigt. Für Patienten ohne BRCA-Mutation zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D, liegen keine verwertbaren Daten vor, da der Anteil an Patienten, die zu Tag 1 zensiert und damit in der Analyse nicht berücksichtigt wurden, >30% beträgt.

Symptomatische skelettbezogene Ereignisse (SSRE)

Der Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse wurde in der Studie PROpel operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines oder einer Kombination der folgenden skelettbezogenen Komplikationen:

- Strahlentherapie zur Vermeidung oder Linderung skelettaler Symptome
- Auftreten einer neuen symptomatischen, pathologischen Knochenfraktur (sowohl vertebral als auch nicht-vertebral)
- Auftreten einer Rückenmarkskompression. Eine radiologische Dokumentation musste vorliegen
- Orthopädisch-chirurgischer Eingriff wegen Knochenmetastasen

Für Patienten mit BRCA-Mutation zeigt sich im vorliegenden Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied, der einen deutlichen Vorteil von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon gegenüber Abirateron und Prednison oder Prednisolon aufzeigt. Für Patienten ohne BRCA-Mutation zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Morbidität ergeben sich für Patienten mit BRCA-Mutation deutliche Vorteile in den Endpunkten zur Symptomatik für Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.
Bei Patienten ohne BRCA-Mutation zeigen sich keine für die Nutzenbewertung relevante Unterschiede. Somit liegt hinsichtlich der Symptomatik weder ein Vorteil noch ein Nachteil für diese Patientenpopulation vor.

<u>Lebensqualität</u>

FACT-P

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie PROpel mittels FACT-P erhoben operationalisiert als die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung bei einer Abnahme um ≥23,4 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn. Der FACT-P-Fragebogen setzt sich aus dem tumorerkrankungsübergreifenden Fragebogen (FACT-G) sowie einer

prostatakarzinomspezifischen Subskala (PCS) zusammen. Der FACT-G-Fragebogen besteht wiederum aus den vier Subskalen körperliches Wohlbefinden, soziales/familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden und funktionales Wohlbefinden.

In die Bewertung des Zusatznutzens fließt ausschließlich der Gesamtscore des FACT-P-Fragebogens ein, da dieser die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten umfassend betrachtet. Die einzelnen Subskalen des FACT-P werden daher nur ergänzend dargestellt.

Für Patienten mit BRCA-Mutation zeigt sich ein deutlicher Vorteil von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon gegenüber Abirateron und Prednison oder Prednisolon.
Für Patienten ohne BRCA-Mutation zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, wodurch für diese Patientengruppe weder Vor- noch Nachteile vorliegen.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche wegen UEs

f) Für den Endpunkt schwerwiegende UEs zeigt sich in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patienten mit BRCA-Mutation zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, wohingegen sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon im Vergleich zu Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon bei Patienten ohne BRCA-Mutation zeigt.

g) Für die Endpunkte schwere UEs und Therapieabbrüche wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon gegenüber Abirateron in Kombination Prednison oder Prednisolon in der Gesamtpopulation.

Spezifische UEs

Im Detail zeigen sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil vom Olaparib in Kombination Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon bezüglich der Diarrhö (PT, UEs), Übelkeit (PT, UEs), Appetit vermindert (PT, UEs), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs), Lungenembolie (PT, schwere UEs) und Anämie (PT, schwere UEs) in der Gesamtpopulation.

Zusammenfassend zeigen sich bei den Nebenwirkungen für Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon Nachteile durch die Zunahme von schweren UEs sowie von Therapieabbrüchen wegen UEs in der Gesamtpopulation. Bei Patienten ohne BRCA-Mutation liegt zudem ein Nachteil aufgrund der Zunahme von SUEs vor.

Im Detail zeigen sich in der Gesamtpopulation bei den spezifischen UE negative Effekte von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon gegenüber Abirateron in Kombination Prednison oder Prednisolon.

Gesamtbewertung

a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom ohne Vorbehandlung liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, kontrollierten Studie PROpel vor. In der Studie PROpel wurde Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon gegenüber Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon verglichen. Die Bewertung basiert auf dem 3. Datenschnitt der Studie PROpel vom 12. Oktober 2022, der von der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) gefordert worden war.

In den Subgruppenanalysen zu dem Merkmal „BRCA-Mutationsstatus“ für die Endpunkte Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zeigten sich jeweils deutlich unterschiedliche Effekte in Abhängigkeit vom BRCA-Mutationsstatus. Diese Effektmodifikation zum Merkmal „BRCA-Mutationsstatus“ tritt somit konsistent in mehreren für die vorliegende Bewertung relevanten Endpunkten auf. Aufgrund dieser Effektmodifikation wird eine separate Bewertung des Zusatznutzens für Patienten mit BRCA-Mutation und Patienten ohne BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp) vorgenommen:

a1) Erwachsene mit BRCA-Mutation

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben bei Patienten mit BRCA-Mutation wird als eine sehr deutliche Verbesserung bewertet.

In der Kategorie Morbidität ergeben sich für die Behandlung mit Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon unter Betrachtung der Endpunkte Beeinträchtigung durch Schmerz (erhoben mittels BPI-SF Item 9a-g) sowie symptomatische skelettbezogene Ereignisse (SSRE) deutliche Vorteile für Patienten mit BRCA-Mutation.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels FACT-P) ergeben sich deutliche Vorteile für Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon bei BRCA-mutierten Patienten.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lassen sich für Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon gegenüber mit Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon in der Gesamtpopulation Nachteile insbesondere bei den schweren UEs, Therapieabbrüchen aufgrund von UE und im Detail bei spezifischen UEs feststellen.

In der Gesamtschau zeigen sich Vorteile in der Mortalität, der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Demgegenüber stehen Nachteile in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen. In der Abwägung wird ein beträchtlicher Zusatznutzen von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon gegenüber Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon für Patienten mit unvorbehandeltem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit BRCA-Mutation festgestellt.

a2) Erwachsene ohne BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp)

Bei Patienten ohne BRCA-Mutation ergibt sich in der Endpunktkategorie Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich in den Endpunkten symptomatische skelettbezogene Ereignisse sowie Schmerz (erhoben mittels BPI-SF) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die vorgelegten Daten zum Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) sind nicht geeignet.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich in der Gesamtpopulation Nachteile insbesondere bei den schweren UEs, Therapieabbrüchen aufgrund von UE und im Detail bei spezifischen UEs. Weiterhin zeigen sich bei Patienten ohne BRCA-Mutation Nachteile bei den SUEs.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse ergeben sich weder Vor- noch Nachteile in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Demgegenüber stehen Nachteile in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen, insbesondere den SUEs. Das Ausmaß der negativen Effekte wird jedoch nicht derart gravierend eingeschätzt, als dass in der Gesamtbetrachtung die Ableitung eines „geringeren Nutzens“ gerechtfertigt wäre. Für Patienten mit unvorbehandeltem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom ohne BRCA-Mutation ist ein Zusatznutzen von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon gegenüber mit Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon daher nicht belegt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, kontrollierten Studie PROpel.

Es ist unklar, ob für alle Patienten der Studienpopulation eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert war. So ist zwar davon auszugehen, dass der Anteil der asymptomatischen/mild symptomatischen Patienten und/oder mit Docetaxel-Vorbehandlung bei >80% liegt, dennoch verbleibt eine Unsicherheit, ob auch Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, für die eine Chemotherapie indiziert gewesen wäre. Aufgrund dieser relevanten Unsicherheit wird endpunktübergreifend insgesamt von einer reduzierten Aussagesicherheit ausgegangen wird.

Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) einen Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen ab.

b) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Behandlung erwachsener Männer mit vorbehandeltem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, legt der pharmazeutischen Unternehmer keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor.

Zur Vollständigkeit des vorgelegten Dossiers

Vom IQWiG wurde in der Dossierbewertung festgestellt, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten für Patientengruppe b) unvollständig sind.

Der pharmazeutische Unternehmer legte in dem zum 13. Januar 2023 vorgelegten Dossier keine Unterlagen zur Studie 8 vor. Er identifizierte die Studie ausschließlich in der Studienregisterrecherche und der bibliographischen Recherche und gab als Ausschlussgrund die Population an. Das IQWiG konnte aus diesen Informationen die Relevanz der Studie für die Patientengruppe b) nicht beurteilen.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer gesponserte Studie 8 untersuchte Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon im Vergleich zu Abirateron in

Kombination mit Prednison oder Prednisolon bei Patienten mit vorbehandeltem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom. Es handelt es sich um eine Studie im zugelassenen Anwendungsgebiet. Die Studie war Teil der Zulassungsunterlagen und wurde im Rahmen der Zulassung durch die EMA supportiv herangezogen. Entsprechend der Regelung gem. 5. Kapitel § 9 Absatz 4 Satz 1 VerfO des G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier den Ergebnisbericht der Zulassungsstudien einschließlich der Studienprotokolle und des Bewertungsberichtes der Zulassungsbehörde, sowie alle Studien, die der Zulassungsbehörde übermittelt worden sind, vorzulegen. Gem. § 9 Absatz 4 Satz 2 VerfO sind darüber hinaus u. a. vom pharmazeutischen Unternehmer gesponserte/finanzierte Studien im Dossier für die Nutzenbewertung in der Studienliste aufzuführen.

Im Stellungnahmeverfahren reichte der pharmazeutische Unternehmer in der schriftlichen Stellungnahme die vollständigen Studienunterlagen zur Studie 8 ohne jegliche Aufarbeitung der Daten gemäß 5. Kapitel § 9 Absatz 2 Satz 2 VerfO nach. Diesbezüglich führte er in der schriftlichen und mündlichen Stellungnahme aus, dass es sich bei der Studie 8 um eine Single-Komparator-Studie handle, welche die Anforderungen der vom G-BA geforderten Multi-Komparator-Studie nicht erfülle, die festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie folglich nicht abbilde und für die Nutzenbewertung daher nicht geeignet sei.

Durch das IQWiG erfolgte auf Basis der im Stellungnahmeverfahren eingereichten Studienunterlagen der Studie 8 eine Bewertung der Relevanz dieser Studie für die Nutzenbewertung mit dem Ergebnis, dass sich aus der Studie 8 Aussagen zu einer Teilpopulation hätten ableiten lassen. Da der pharmazeutische Unternehmer aber keine Aufbereitung der Daten gemäß den Modulvorlagen vorgelegt hatte, hält das IQWiG im Ergebnis die Feststellung zur Unvollständigkeit der Unterlagen aufrecht.

Der G-BA schließt sich nach eingehender Befassung mit der Auseinandersetzung des IQWiG zur Relevanz der Studie 8 für Patientengruppe b) an und stellt seinerseits fest, das gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 VerfO des G-BA die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in 5. Kapitel § 9 VerfO des G-BA festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.

Entsprechend der Regelung im 5. Kapitel § 18 VerfO des G-BA wird bei der Nutzenbewertung geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist. Dabei werden auch die Validität und Vollständigkeit der Angaben im Dossier geprüft. Für die Zusammenstellung der Unterlagen ist die Dossier-Vorlage in Anlage II zu verwenden. Die Daten nach 5. Kapitel § 9 Absatz 1, 4 bis 8 VerfO des G-BA sind entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen. Der pharmazeutische Unternehmer hat nach 5. Kapitel § 9 Absatz 3 Satz 1 VerfO zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 zur Verfügung gestellt werden.

Die hier vorliegende Einreichung der Daten des pharmazeutischen Unternehmers entspricht nicht den in 5. Kapitel § 9 VerfO festgelegten Anforderungen und erweist sich als nicht adäquat und unvollständig, so dass sie einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.

Die erst nachträglich, mit der schriftlichen Stellungnahme eingereichten Studienunterlagen in das laufende Verfahren waren ebenfalls unter Beachtung der Darlegungsobliegenheiten des pharmazeutischen Unternehmers im Verfahren nicht geeignet, eine sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens herbeizuführen. In der Folge wird vom G-BA gemäß 5. Kapitel § 18 Satz 4 VerfO des G-BA festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

2.1.4. Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Olaparib:

„Lynparza wird angewendet in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist."
h)

i) In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurde der Fragestellung für die Nutzenbewertung 2 Patientengruppen zugrunde gelegt. Diese unterscheiden sich darin, ob die Patienten eine vorherige Therapie oder keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben:

a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

b) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

j)

zu a)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid und Olaparib jeweils entsprechend ihrem Zulassungsstatus sowie Best-Supportive-Care für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand.

k) Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Daten der Studie PROpel vor. In dieser randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Phase III Studie wurden Patienten mit unvorbehandeltem mCRPC im Verhältnis 1:1 in den Behandlungs- (Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon) sowie den Kontrollarm (Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon) randomisiert. Die Bewertung basiert auf dem 3. Datenschnitt der Studie PROpel vom 12. Oktober 2022, der von der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) gefordert worden war.

Bei mehreren Endpunkten zeig sich konsistent eine Effektmodifikation durch das Merkmal „BRCA-Mutationsstatus". Daher wurde eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens für Patienten mit BRCA-Mutation und Patienten ohne BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp) vorgenommen:

a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

   a1) Erwachsene mit BRCA-Mutation

   a2) Erwachsene ohne BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp)

zu a1)

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich ein sehr deutlicher Vorteil zugunsten von Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon.

In den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen deutliche Vorteile von Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon vor.

Bei den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen zeigen sich überwiegend Nachteile.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon gegenüber Abirateronacetat Kombination mit Prednison oder Prednisolon einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit unvorbehandeltem mCRPC und BRCA-Mutation fest.

Insbesondere aufgrund der Unsicherheit, inwieweit für alle Patienten in der Studie PROpel eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert war, resultiert bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

zu a2)

In den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich überwiegend Nachteile von Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon.

Im Ergebnis wird festgestellt, dass ein Zusatznutzen für Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon gegenüber Abirateronacetat Kombination mit Prednison oder Prednisolon für Patienten mit unvorbehandeltem mCRPC und ohne BRCA-Mutation nicht belegt ist.

zu b)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst eine patientenindividuelle Auswahl von Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid und Olaparib jeweils entsprechend ihrem Zulassungsstatus unter Berücksichtigung der Vortherapien(n) und des BRCA-Mutationsstatus.

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt. Die für die Nutzenbewertung relevante Studie 8 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung nicht angeführt. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens erfolgte zwar eine Nachreichung der Studienunterlagen, eine Aufarbeitung der Daten entsprechend der Modulvorlage erfolgte jedoch nicht.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zur Obergrenze zugrunde. Diese erscheinen grundsätzlich plausibel.

Die Angaben zur Untergrenze beruhen auf Angaben des IQWiG, da die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers mit Unsicherheiten behaftet sind, die folgend mit den hauptsächlichen Gründen darlegt werden.

Einerseits ist unklar, ob die Dokumentation von Metastasen mit den angegebenen ICD-Codes (C77, C78, C79) vollzählig ist, zum anderen ist fraglich, ob alle relevanten Patienten mit einer kastrationsresistenten Erkrankung durch den zugrundeliegenden Zeitraum vom 2-3 Jahren für eine konventionelle ADT ermittelt wurden.

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) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. Juni 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 Patienten mit Prostatakarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Urologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen erfolgen.

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2023).

Behandlungsdauer:

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.

a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Olaparib + Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga				
Olaparib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365,0
Abirateronacetat	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
Prednison oder Prednisolon	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
GnRH-Analoga				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga				
Abirateronacetat	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
Prednison oder Prednisolon	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
GnRH-Analoga				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0
Enzalutamid + GnRH-Analoga				
Enzalutamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
GnRH-Analoga				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0
Olaparib-Monotherapie + GnRH-Analoga				
Olaparib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365,0
GnRH-Analoga				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0
Best-Supportive-Care				
Best-Supportive-Care [3]	patientenindividuell unterschiedlich			

b) Erwachsene mit metastasertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

3 Bei einem Vergleich von Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison/ Prednisolon gegenüber Best-Supportive-Care sind die Kosten von Best-Supportive-Care auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich zu berücksichtigen.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Olaparib + Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga				
Olaparib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365,0
Abirateronacetat	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
Prednison oder Prednisolon	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
GnRH-Analoga				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga				
Abirateronacetat	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
Prednison oder Prednisolon	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
GnRH-Analoga				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0
Enzalutamid + GnRH-Analoga				
Enzalutamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
GnRH-Analoga				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0
Olaparib-Monotherapie + GnRH-Analoga				
Olaparib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365,0
GnRH-Analoga				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0

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.

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

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Olaparib + Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga					
Olaparib	300 mg	600 mg	4 x 150 mg	365,0	1 460 x 150 mg
Abirateronacetat	1 000 mg	1 000 mg	4 x250 mg	365,0	1 460 x 250 mg
Prednison oder Prednisolon	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365 x 10 mg
GnRH-Analoga					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	9,45 mg	4,0	4 x 9,45 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12 x 80 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2 x 22,5 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga					
Abirateronacetat	1 000 mg	1000 mg	4 x 250 mg	365,0	1 460 x 250 mg
Prednison oder Prednisolon	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365 x 10 mg
GnRH-Analoga					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	9,45 mg	4,0	4 x 9,45 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12 x 80 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4 x 10,8 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2 x 22,5 mg
Enzalutamid + GnRH-Analoga					
Enzalutamid	160 mg	160 mg	4 x 40 mg	365,0	1 460 x 40 mg
GnRH-Analoga					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	9,45 mg	4,0	4 x 9,45 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12 x 80 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2 x 22,5 mg
Olaparib-Monotherapie + GnRH-Analoga					
Olaparib	300 mg	600 mg	4 x 150 mg	365,0	1 460 x 150 mg
GnRH-Analoga					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	9,45 mg	4,0	4 x 9,45 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12 x 80 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2 x 22,5 mg
Best-Supportive-Care					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

b) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch-schnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Olaparib + Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga					
Olaparib	300 mg	600 mg	4 x 150 mg	365,0	1 460 x 150 mg
Abirateronacetat	1 000 mg	1 000 mg	4 x250 mg	365,0	1 460 x 250 mg
Prednison oder Prednisolon	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365 x 10 mg
GnRH-Analoga					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	9,45 mg	4,0	4 x 9,45 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12 x 80 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2 x 22,5 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga					
Abirateronacetat	1 000 mg	1 000 mg	4 x250 mg	365,0	1 460 x 250 mg
Prednison oder Prednisolon	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365 x 10 mg
GnRH-Analoga					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	9,45 mg	4,0	4 x 9,45 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12 x 80 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2 x 22,5 mg
Enzalutamid + GnRH-Analoga					
Enzalutamid	160 mg	160 mg	4 x 40 mg	365,0	1 460 x 40 mg
GnRH-Analoga					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	9,45 mg	4,0	4 x 9,45 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12 x 80 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch-schnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2 x 22,5 mg
Olaparib-Monotherapie + GnRH-Analoga					
Olaparib	300 mg	600 mg	4 x 150 mg	365,0	1 460 x 150 mg
GnRH-Analoga					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	9,45 mg	4,0	4 x 9,45 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12 x 80 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2 x 22,5 mg

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.

a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie-bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Olaparib + Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga					
Olaparib 150 mg	112 FTA	4 945,66 €	2,00 €	478,56 €	4 465,10 €
Abirateronacetat 250 mg	120 FTA	137,72 €	2,00 €	16,00 €	119,72 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Prednison[4] 10 mg	100 TAB	21,19 €	2,00 €	0,78 €	18,41 €
Prednisolon[4] 10 mg	100 TAB	17,78 €	2,00 €	0,51 €	15,27 €
GnRH-Analoga					
Buserelin 9,45 mg	2 FER	1 028,11 €	2,00 €	96,51 €	929,60 €
Degarelix 80 mg	3 PLI	591,85 €	2,00 €	55,10 €	534,75 €
Goserelin 10,8 mg	2 IMP	1 013,52 €	2,00 €	95,13 €	916,39 €
Leuprorelin 11,25 mg	2 IMP	730,74 €	2,00 €	86,93 €	641,81 €
Triptorelin 22,5 mg	1 TRS	1 006,38 €	2,00 €	94,45 €	909,93 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga					
Abirateronacetat 250 mg	120 FTA	137,72 €	2,00 €	16,00 €	119,72 €
Prednison[4] 10 mg	100 TAB	21,19 €	2,00 €	0,78 €	18,41 €
Prednisolon[4] 10 mg	100 TAB	17,78 €	2,00 €	0,51 €	15,27 €
GnRH-Analoga					
Buserelin 9,45 mg	2 FER	1 028,11 €	2,00 €	96,51 €	929,60 €
Degarelix 80 mg	3 PLI	591,85 €	2,00 €	55,10 €	534,75 €
Goserelin 10,8 mg	2 IMP	1 013,52 €	2,00 €	95,13 €	916,39 €
Leuprorelin 11,25 mg	2 IMP	730,74 €	2,00 €	86,93 €	641,81 €
Triptorelin 22,5 mg	1 TRS	1 006,38 €	2,00 €	94,45 €	909,93 €
Enzalutamid + GnRH-Analoga					
Enzalutamid 40 mg	112 FTA	3 193,29 €	2,00 €	127,91 €	3 063,38 €
GnRH-Analoga					
Buserelin 9,45 mg	2 FER	1 028,11 €	2,00 €	96,51 €	929,60 €
Degarelix 80 mg	3 PLI	591,85 €	2,00 €	55,10 €	534,75 €
Goserelin 10,8 mg	2 IMP	1 013,52 €	2,00 €	95,13 €	916,39 €
Leuprorelin 11,25 mg	2 IMP	730,74 €	2,00 €	86,93 €	641,81 €
Triptorelin 22,5 mg	1 TRS	1 006,38 €	2,00 €	94,45 €	909,93 €
Olaparib-Monotherapie + GnRH-Analoga					
Olaparib 150 mg	112 FTA	4 945,66 €	2,00 €	478,56 €	4 465,10 €

[4] Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie-bener Rabatte
GnRH-Analoga					
Buserelin 9,45 mg	2 FER	1 028,11 €	2,00 €	96,51 €	929,60 €
Degarelix 80 mg	3 PLI	591,85 €	2,00 €	55,10 €	534,75 €
Goserelin 10,8 mg	2 IMP	1 013,52 €	2,00 €	95,13 €	916,39 €
Leuprorelin 11,25 mg	2 IMP	730,74 €	2,00 €	86,93 €	641,81 €
Triptorelin 22,5 mg	1 TRS	1 006,38 €	2,00 €	94,45 €	909,93 €
Abkürzungen: FER = Fertigspritzen; FTA = Filmtabletten, IMP = Implantat; PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; TAB = Tabletten; TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2023

b) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie-bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Olaparib + Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga					
Olaparib 150 mg	112 FTA	4 945,66 €	2,00 €	478,56 €	4 465,10 €
Abirateronacetat 250 mg	120 FTA	137,72 €	2,00 €	16,00 €	119,72 €
Prednison[4] 10 mg	100 TAB	21,19 €	2,00 €	0,78 €	18,41 €
Prednisolon[4] 10 mg	100 TAB	17,78 €	2,00 €	0,51 €	15,27 €
GnRH-Analoga					
Buserelin 9,45 mg	2 FER	1 028,11 €	2,00 €	96,51 €	929,60 €
Degarelix 80 mg	3 PLI	591,85 €	2,00 €	55,10 €	534,75 €
Goserelin 10,8 mg	2 IMP	1 013,52 €	2,00 €	95,13 €	916,39 €
Leuprorelin 11,25 mg	2 IMP	730,74 €	2,00 €	86,93 €	641,81 €
Triptorelin 22,5 mg	1 TRS	1 006,38 €	2,00 €	94,45 €	909,93 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga					
Abirateronacetat 250 mg	120 FTA	137,72 €	2,00 €	16,00 €	119,72 €
Prednison[4] 10 mg	100 TAB	21,19 €	2,00 €	0,78 €	18,41 €
Prednisolon[4] 10 mg	100 TAB	17,78 €	2,00 €	0,51 €	15,27 €
GnRH-Analoga					
Buserelin 9,45 mg	2 FER	1 028,11 €	2,00 €	96,51 €	929,60 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Degarelix 80 mg	3 PLI	591,85 €	2,00 €	55,10 €	534,75 €
Goserelin 10,8 mg	2 IMP	1 013,52 €	2,00 €	95,13 €	916,39 €
Leuprorelin 11,25 mg	2 IMP	730,74 €	2,00 €	86,93 €	641,81 €
Triptorelin 22,5 mg	1 TRS	1 006,38 €	2,00 €	94,45 €	909,93 €
Enzalutamid + GnRH-Analoga					
Enzalutamid 40 mg	112 FTA	3 193,29 €	2,00 €	127,91 €	3 063,38 €
GnRH-Analoga					
Buserelin 9,45 mg	2 FER	1 028,11 €	2,00 €	96,51 €	929,60 €
Degarelix 80 mg	3 PLI	591,85 €	2,00 €	55,10 €	534,75 €
Goserelin 10,8 mg	2 IMP	1 013,52 €	2,00 €	95,13 €	916,39 €
Leuprorelin 11,25 mg	2 IMP	730,74 €	2,00 €	86,93 €	641,81 €
Triptorelin 22,5 mg	1 TRS	1 006,38 €	2,00 €	94,45 €	909,93 €
Olaparib-Monotherapie + GnRH-Analoga					
Olaparib 150 mg	112 FTA	4 945,66 €	2,00 €	478,56 €	4 465,10 €
GnRH-Analoga					
Buserelin 9,45 mg	2 FER	1 028,11 €	2,00 €	96,51 €	929,60 €
Degarelix 80 mg	3 PLI	591,85 €	2,00 €	55,10 €	534,75 €
Goserelin 10,8 mg	2 IMP	1 013,52 €	2,00 €	95,13 €	916,39 €
Leuprorelin 11,25 mg	2 IMP	730,74 €	2,00 €	86,93 €	641,81 €
Triptorelin 22,5 mg	1 TRS	1 006,38 €	2,00 €	94,45 €	909,93 €
Abkürzungen: FER = Fertigspritzen; FTA = Filmtabletten, IMP = Implantat; PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; TAB = Tabletten; TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2023

<u>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</u>

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.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

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

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA 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.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

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 29. März 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. Januar 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 13. Januar 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Olaparib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 16. Januar 2023 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 beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. April 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. April 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 8. Mai 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 22. Mai 2023 statt.

Mit Schreiben vom 23. Mai 2023 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Die vom IQWiG erstellten Addenda wurde dem G-BA am 15. Juni 2023 und 16. Juni 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 27. Juni 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Juli 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	29. März 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	24. Januar 2023	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	15. Mai 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. Mai 2023 23. Mai 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen

AG § 35a	30. Mai 2023 13. Juni 2023 20. Juni 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. Juni 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Juli 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. Juli 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 (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, kastrationsresistent, Chemotherapie nicht klinisch indiziert, Kombination mit Abirateron und/oder Prednison)

Vom 6. Juli 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Juli 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 23. Mai 2023(BAnz AT02.08.2023 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Olaparib gemäß dem Beschluss vom 20. April 2023 nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:

Olaparib

Beschluss vom: 6. Juli 2023
In Kraft getreten am: 6. Juli 2023
BAnz AT 17.08.2023 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16. Dezember 2022):

Lynparza wird angewendet in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. Juli 2023):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist; nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist)

  oder
- Enzalutamid (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet; nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist)

  oder
- Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten mit 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)

  oder
- Best-Supportive-Care (nur für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand (ECOG Performance Status ≥ 2))

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon gegenüber Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon:

a1) Erwachsene mit BRCA-Mutation

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

a2) Erwachsene ohne BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp)

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist),
- Enzalutamid (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet) und
- Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist)

unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des BRCA1/2-Mutationsstatus.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:[1]

a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

a1) Erwachsene mit BRCA-Mutation

[1] Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-03) und dem Addendum (A23-47), sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	↑	Vorteile bei symptomatischen skelettbezogenen Ereignissen, Beeinträchtigung durch Schmerz.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteil (FACT-P-Gesamtscore).
Nebenwirkungen	↓	Nachteile in schweren UEs und Abbruch wegen UEs. Im Detail Nachteile bei einzelnen spezifischen UEs.

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 Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

a2) Erwachsene ohne BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp)

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.
Morbidität	↔	Es liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Es liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede vor.
Nebenwirkungen	↓	Nachteile bei schweren UEs, Abbruch wegen UEs und SUEs. Im Detail Nachteile bei einzelnen spezifischen UEs.

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 Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

Studie PROpel: Olaparib in Kombination mit Abirateron und Predniso(lo)n **vs.** Placebo + Abirateron in Kombination mit Predniso(lo)n

Randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase III Studie

3. Datenschnitt vom 12.10.2022

Mortalität

Endpunkt	**Olaparib + Abirateron und Prediso(lo)n**		**Abirateron + Prediso(lo)n**		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	HR [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
Gesamtüberleben					
	399	42,1 [38,4; n. b.] 176 (44,1)	397	34,7 [31,0; 39,3] 205 (51,6)	0,82 [0,67; 1,00] [b]; 0,054[c] AD: 7,4 Monate
Effektmodifikation durch das Merkmal BRCA-Mutationsstatus					
BRCA-mutiert	47	n. e. 13 (27,7)	38	23,0 [17,8; 34,2] 25 (65,8)	0,29 [0,14; 0,56]; <0,001
BRCA-Wildtyp	343	39,6 [35,9; n. b.] 158 (46,1)	350	37,9 [32,2; 43,7] 176 (50,3)	0,91 [0,73; 1,13]; 0,386
				Interaktion[d]:	0,001

Morbidität

Endpunkt	**Olaparib + Abirateron und Prediso(lo)n**		**Abirateron + Prediso(lo)n**		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	HR [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]

Progressionsfreies Überleben[2]					
radiologisches Progressionsfreies Überleben (rPFS)	399	25 [k.A.] 219 (54,9)	397	16,5 [k.A.] 277 (69,8)	0,68 [0,57; 0,81]; <0,0001 AD: 8,5 Monate

Endpunkt	**Olaparib + Abirateron und Predniso(lo)n**		**Abirateron + Predniso(lo)n**		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	HR [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
Symptomatische skelettbezogene Ereignisse					
symptomatische skelettbezogene Ereignisse	398[e]	n. e. 46 (11,6[e])	395[e]	n. e. 51 (12,9[e])	0,82 [0,55; 1,22][b]; 0,321[c]
Effektmodifikation durch das Merkmal BRCA-Mutationsstatus					
BRCA-mutiert	47	n. e. 8 (17,0)	38	19,7 [12,7; n. b.] 11 (28,9)	0,31 [0,12; 0,78]; 0,013
BRCA-Wildtyp	343	n. e. 37 (10,8)	350	n. e. 40 (11,4)	0,89 [0,57; 1,40]; 0,623
				Interaktion[d]:	0,042
Endpunktekomponenten					
Strahlentherapie zur Vermeidung oder Linderung skelettaler Symptome	398[e]	n. e. 31 (7,8[e])	395[e]	n. e. 42 (10,6[e])	0,67 [0,42; 1,06] [b]; 0,104[c]
neue symptomatische, pathologische Knochenfraktur	398[e]	n. e. 17 (4,3[e])	395[e]	n. e. 16 (4,1[e])	0,91 [0,46; 1,83] [b]; 0,776[c]

2 Daten aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers vom 08.05.2023

Auftreten einer Rückenmarkskompression	398[e]	n. e. 3 (0,8[e])	395[e]	n. e. 9 (2,3[e])	0,28 [0,06; 0,94] [b]; 0,045[c]
orthopädisch-chirurgischer Eingriff wegen Knochenmetastasen	398[e]	n. e. 2 (0,5[e])	395[e]	n. e. 6 (1,5[e])	0,27 [0,04; 1,19] [b]; 0,099[c]
Schmerz (BPI-SF)					
Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) [f]	330[g]	n. e. 97 (29,4[g])	333[i]	n. e. 89 (26,7[g])	1,00 [0,75; 1,34] [b]; 0,945[c]
Schmerzintensität (BPI-SF Items 3-6) [f] (ergänzend dargestellt)	330[g]	n. e. 69 (20,9[d])	333[g]	n. e. 63 (18,9[g])	0,98 [0,70; 1,39] [b]; 0,910[c]
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g) [h]	330[g]	n. e. 76 (23,0[g])	333[g]	n. e. 82 (24,6[g])	0,84 [0,61; 1,15] [b]; 0,299[c]
Effektmodifikation durch das Merkmal BRCA-Mutationsstatus					
BRCA-mutiert	47[i]	n. e. 6 (12,8)	38[i]	n. e. 8 (21,1)	0,29 [0,10; 0,84]; 0,023
BRCA-Wildtyp	343[i]	n. e. 69 (20,1)	350[i]	n. e. 74 (21,1)	0,95 [0,68; 1,32]; 0,764
				Interaktion[d]:	0,037
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
	Keine geeigneten Daten vorhanden.				

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	**Olaparib + Abirateron und Predniso(lo)n**		**Abirateron + Predniso(lo)n**		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	HR [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
FACT-P					
Gesamtscore[j]	278[g]	n. e. 91 (32,7[g])	295[g]	n. e. 98 (33,2[g])	0,95 [0,71; 1,26] [b]; 0,701[c]
Effektmodifikation durch das Merkmal BRCA-Mutationsstatus					

BRCA-mutiert	47[i]	n. e. 9 (19,1)	38[i]	17,4 [6,4; n.b.] 12 (36,1)	0,36 [0,15; 0,85]; 0,020
BRCA-Wildtyp	343[i]	n. e. 79 (23,0)	350[i]	n. e. 84 (24,0)	1,04 [0,77; 1,42]; 0,790
				Interaktion[d]:	0,022
Endpunktekomponenten (ergänzend dargestellt)					
körperliches Wohlbefinden[k]	278[g]	11,9 [9,1; 19,3] 152 (54,7[g])	295[g]	17,4 [13,7; 24,8] 140 (47,5[g])	1,29 [1,03; 1,63] [b]
soziales / familiäres Wohlbefinden[k]	278[g]	11,1 [8,2; 21,1] 141 (50,7[g])	295[g]	15,6 [9,1; 37,7] 142 (48,1[g])	1,04 [0,82; 1,32] [b]
emotionales Wohlbefinden[l]	278[g]	n. e. 114 (41,0[g])	295[g]	24,8 [21,1; 34,0] 125 (42,4[g])	0,95 [0,74; 1,23] [b]
funktionales Wohlbefinden[k]	278[g]	15,6 [11,0; 23,0] 144 (51,8[g])	295[g]	11,1 [9,1; 19,3] 159 (53,9[g])	0,89 [0,71; 1,11] [b]
Prostatakarzinom-spezifische Subskala[m7]	278[g]	35,8 [24,8; n. b.] 100 (36,0[g])	295[g]	35,8 [21,1; n. b.] 102 (34,6[g])	0,96 [0,73; 1,27] [b]

Nebenwirkungen

Endpunkt	**Olaparib + Abirateron und Predniso(lo)n**		**Abirateron + Predniso(lo)n**		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	HR [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
	398	0,5 [0,5; 0,8] 389 (97,7)	396	1,0 [0,8; 1,2] 380 (96,0)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	398	31,7 [25,8; n. b.] 161 (40,5)	396	39,5 [32,3; n. b.] 126 (31,8)	1,23 [0,98; 1,56]; 0,079[n]
Effektmodifikation durch das Merkmal BRCA-Mutationsstatus					
BRCA-mutiert	47	n. e. 14 (29,8)	38	20,2 [13,6; n. b.] 12 (31,6)	0,58 [0,27; 1,29]; 0,178

BRCA-Wildtyp	342	27,7 [25,2; 33,9] 144 (42,1)	350	39,5 [32,3; n. b.] 112 (32,0)	1,34 [1,04; 1,71]; 0,021 AD: 11,8 Monate
				Interaktion[d]:	0,0497
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	398	19,2 [14,1; 24,0] 222 (55,8)	396	27,8 [21,4; 35,4] 171 (43,2)	1,31 [1,08; 1,61]; 0,007[n] AD: 8,6 Monate
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	398	n. e. 71 (17,8)	396	n. e. 43 (10,9)	1,57 [1,08; 2,30]; 0,019[n]
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
MDS (PT, UEs)	398	n. e. 2 (0,5)	396	n. e. 0 (0)	n. b.; 0,197[n, p]
AML (PT, UEs)	398	n. e. 0 (0)	396	n. e. 0 (0)	–
Pneumonitis (UEs)[o]	398	n. e. 5 (1,3)	396	n. e. 3 (0,8)	1,62 [0,40; 7,89]; 0,506[n]
Diarrhö (PT, UEs)	398	n. e. 82 (20,6)	396	n. e. 42 (10,6)	1,88 [1,30; 2,75]; <0,001[n]
Übelkeit (PT, UEs)	398	n. e. 122 (30,7)	396	n. e. 57 (14,4)	2,36 [1,73; 3,25]; <0,001[n]
Appetit vermindert (PT, UEs)	398	n. e. 66 (16,6)	396	n. e. 31 (7,8)	2,10 [1,38; 3,25]; <0,001[n]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs)	398	n. e. 20 (5,0)	396	n. e. 8 (2,0)	2,24 [1,02; 5,42]; 0,048[n]
Lungenembolie (PT, schwere UEs)	398	n. e. 29 (7,3)	396	n. e. 9 (2,3)	3,06 [1,51; 6,87]; 0,002[n]
Anämie (PT, schwere UEs)	398	n. e. 64 (16,1)	396	n. e. 13 (3,3)	4,99 [2,85; 9,48]; <0,001[n]

[a] Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
[b] HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, adjustiert für Metastasen (nur Knochen vs. Viszeral vs. Andere) und Docetaxel-Behandlung des mHSPC (Ja vs. Nein)
[c] p-Wert: Log-Rank-Test, stratifiziert nach Metastasen (nur Knochen vs. Viszeral vs. Andere) und Docetaxel-Behandlung des mHSPC (Ja vs. Nein)
[d] p-Wert aus Interaktionstest basiert auf Likelihood Ratio-Test
[e] Berechnung des IQWiG; Angabe bezieht sich auf Patienten, die in die Analyse eingingen

[f] Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme um ≥ 2 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 10).
[g] Berechnung des IQWiG; Angabe bezieht sich auf Patienten, die einen Baselinewert und mindestens einen Folgewert aufweisen.
[h] Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme um ≥ 1,5 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 10).
[i] Unklarer Anteil an Patienten ohne Baseline- oder Folgewert in den Subgruppen, die nicht in die Auswertung eingehen.
[j] Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme um ≥ 23,4 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0–156).
[k] Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme um ≥ 4,2 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0–28).
[l] Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme um ≥ 3,6 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0–24).
[m] Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme um ≥ 7,2 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0–48).
[n] HR, 95 %-KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit zugehörigem Log-Rank-Test
[o] Vom pU definiertes UESI. Aufgetreten sind die PTs Pneumonitis, Interstitielle Lungenerkrankung und Strahlenbedingte Pneumonitis.
[p] Für den p-Wert wurden die Angaben aus der Analyse zum kombinierten Endpunkt MDS / AML herangezogen, da auch in dieser Analyse lediglich 2 Ereignisse des MDS beobachtet wurde. Es wird davon ausgegangen, dass die Zensierungs- und Ereigniszeiten für beide Endpunkte identisch sind.

Verwendete Abkürzungen:
AD = Absolute Differenz; AML = akute myeloische Leukämie; BICR = Blinded Independent Central Review; BPI-SF = Brief Pain Inventory-Short Form; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); FACT-P = Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; mHSPC = metastasierendes hormonsensitives Prostatakarzinom; MDS = myelodysplastisches Syndrom; HR = Hazard Ratio; k.A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; SOC = Systemorganklasse; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

b) <u>Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben</u>

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzen ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.

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 Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

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

a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

und

b) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

zusammen ca. 9 400 bis 12 200 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: 22. Juni 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 Patienten mit Prostatakarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Urologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte aus anderen Fachgruppen erfolgen.

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Olaparib + Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analogon	
Olaparib	58 205,77 €
Abirateronacetat	1 456,59 €
Prednison oder Prednisolon	55,74 € - 67,20 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patient
GnRH-Analogon	1 283,62 € - 2 139,00 €
Gesamt	61 001,72 € - 61 868,56 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analogon	
Abirateronacetat	1 456,59 €
Prednison oder Prednisolon	55,74 € - 67,20 €
GnRH-Analogon	1 283,62 € - 2 139,00 €
Gesamt	2 795,95 € - 3 662,79 €
Enzalutamid + GnRH-Analogon	
Enzalutamid	39 933,35 €
GnRH-Analogon	1 283,62 € - 2 139,00 €
Gesamt	41 216,97 € - 42 072,35 €
Olaparib-Monotherapie + GnRH-Analogon	
Olaparib	58 205,77 €
GnRH-Analogon	1 283,62 € - 2 139,00 €
Gesamt	59 489,39 € - 60 344,77 €
Best-Supportive-Care	
Best-Supportive-Care [3]	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2023)

b) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Olaparib + Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analogon	
Olaparib	58 205,77 €
Abirateronacetat	1 456,59 €
Prednison oder Prednisolon	55,74 € - 67,20 €

3 Bei einem Vergleich von Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison/ Prednisolon gegenüber Best-Supportive-Care sind die Kosten von Best-Supportive-Care auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich zu berücksichtigen.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patient
GnRH-Analogon	1 283,62 € - 2 139,00 €
Gesamt	61 001,72 € - 61 868,56 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analogon	
Abirateronacetat	1 456,59 €
Prednison oder Prednisolon	55,74 € - 67,20 €
GnRH-Analogon	1 283,62 € - 2 139,00 €
Gesamt	2 795,95 € - 3 662,79 €
Enzalutamid + GnRH-Analogon	
Enzalutamid	39 933,35 €
GnRH-Analogon	1 283,62 € - 2 139,00 €
Gesamt	41 216,97 € - 42 072,35 €
Olaparib-Monotherapie + GnRH-Analogon	
Olaparib	58 205,77 €
GnRH-Analogon	1 283,62 € - 2 139,00 €
Gesamt	59 489,39 € - 60 344,77 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 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 Behandlung erwachsener Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, eingesetzt werden können:

a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

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

b) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

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

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. Juli 2023 in Kraft.

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

Berlin, den 6. Juli 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Bundesanzeiger
Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Donnerstag, 17. August 2023
BAnz AT 17.08.2023 B3

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: Prostatakarzinom, metastasiert, kastrationsresistent, Chemotherapie nicht klinisch indiziert, Kombination mit Abirateron und/oder Prednison)

Vom 6. Juli 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Juli 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 23. Mai 2023 (BAnz AT 02.08.2023 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Olaparib gemäß dem Beschluss vom 20. April 2023 nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:

Olaparib

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16. Dezember 2022):

Lynparza wird angewendet in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. Juli 2023):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist; nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist)

oder

- Enzalutamid (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet; nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist)

oder

- Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten mit 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)

oder

- Best-Supportive-Care (nur für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand (ECOG Performance Status ≥ 2))

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon gegenüber Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon:

a1) Erwachsene mit BRCA-Mutation

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

a2) Erwachsene ohne BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp)

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

b) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist),
- Enzalutamid (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet) und
- Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist)

unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des BRCA1/2-Mutationsstatus.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:[1]

a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

a1) Erwachsene mit BRCA-Mutation

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	↑	Vorteile bei symptomatischen skelettbezogenen Ereignissen, Beeinträchtigung durch Schmerz.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteil (FACT-P-Gesamtscore).
Nebenwirkungen	↓	Nachteile in schweren UEs und Abbruch wegen UEs. Im Detail Nachteile bei einzelnen spezifischen UEs.

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 Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

a2) Erwachsene ohne BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp)

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.
Morbidität	↔	Es liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Es liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede vor.
Nebenwirkungen	↓	Nachteile bei schweren UEs, Abbruch wegen UEs und SUEs. Im Detail Nachteile bei einzelnen spezifischen UEs.

[1] Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-03) und dem Addendum (A23-47), 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 Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

Studie PROpel: Olaparib in Kombination Abirateron und Predniso(lo)n vs. Placebo + Abirateron in Kombination mit Predniso(lo)n

Randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie

Dritter Datenschnitt vom 12. Oktober 2022

Mortalität

	Olaparib + Abirateron und Predniso(lo)n		Abirateron + Predniso(lo)n		Intervention vs. Kontrolle
Endpunkt	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
Gesamtüberleben					
	399	42,1 [38,4; n. b.] 176 (44,1)	397	34,7 [31,0; 39,3] 205 (51,6)	0,82 [0,67; 1,00][b]; 0,054[c] AD: 7,4 Monate
Effektmodifikation durch das Merkmal BRCA-Mutationsstatus					
BRCA-mutiert	47	n. e. 13 (27,7)	38	23,0 [17,8; 34,2] 25 (65,8)	0,29 [0,14; 0,56]; < 0,001
BRCA-Wildtyp	343	39,6 [35,9; n. b.] 158 (46,1)	350	37,9 [32,2; 43,7] 176 (50,3)	0,91 [0,73; 1,13]; 0,386
				Interaktion[d]:	0,001

Morbidität

	Olaparib + Abirateron und Predniso(lo)n		Abirateron + Predniso(lo)n		Intervention vs. Kontrolle
Endpunkt	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
Progressionsfreies Überleben[2]					
radiologisches Progressionsfreies Überleben (rPFS)	399	25 [k. A.] 219 (54,9)	397	16,5 [k. A.] 277 (69,8)	0,68 [0,57; 0,81]; < 0,0001 AD: 8,5 Monate

[2] Daten aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers vom 8. Mai 2023.

Endpunkt	Olaparib + Abirateron und Prediniso(lo)n N	Olaparib + Abirateron und Prediniso(lo)n Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Abirateron + Prediniso(lo)n N	Abirateron + Prediniso(lo)n Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Intervention vs. Kontrolle HR [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
Symptomatische skelettbezogene Ereignisse					
symptomatische skelettbezogene Ereignisse	398[e]	n. e. 46 (11,6[e])	395[e]	n. e. 51 (12,9[e])	0,82 [0,55; 1,22][b]; 0,321[c]
Effektmodifikation durch das Merkmal BRCA-Mutationsstatus					
BRCA-mutiert	47	n. e. 8 (17,0)	38	19,7 [12,7; n. b.] 11 (28,9)	0,31 [0,12; 0,78]; 0,013
BRCA-Wildtyp	343	n. e. 37 (10,8)	350	n. e. 40 (11,4)	0,89 [0,57; 1,40]; 0,623
				Interaktion[d]:	0,042
Endpunktekomponenten					
Strahlentherapie zur Vermeidung oder Linderung skelettaler Symptome	398[e]	n. e. 31 (7,8[e])	395[e]	n. e. 42 (10,6[e])	0,67 [0,42; 1,06][b]; 0,104[c]
neue symptomatische, pathologische Knochenfraktur	398[e]	n. e. 17 (4,3[e])	395[e]	n. e. 16 (4,1[e])	0,91 [0,46; 1,83][b]; 0,776[c]
Auftreten einer Rückenmarkskompression	398[e]	n. e. 3 (0,8[e])	395[e]	n. e. 9 (2,3[e])	0,28 [0,06; 0,94][b]; 0,045[c]
orthopädisch-chirurgischer Eingriff wegen Knochenmetastasen	398[e]	n. e. 2 (0,5[e])	395[e]	n. e. 6 (1,5[e])	0,27 [0,04; 1,19][b]; 0,099[c]
Schmerz (BPI-SF)					
Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)[f]	330[g]	n. e. 97 (29,4[g])	333[g]	n. e. 89 (26,7[g])	1,00 [0,75; 1,34][b]; 0,945[c]
Schmerzintensität (BPI-SF Items 3-6)[f] (ergänzend dargestellt)	330[g]	n. e. 69 (20,9[d])	333[g]	n. e. 63 (18,9[g])	0,98 [0,70; 1,39][b]; 0,910[c]
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g)[h]	330[g]	n. e. 76 (23,0[g])	333[g]	n. e. 82 (24,6[g])	0,84 [0,61; 1,15][b]; 0,299[c]
Effektmodifikation durch das Merkmal BRCA-Mutationsstatus					
BRCA-mutiert	47[i]	n. e. 6 (12,8)	38[i]	n. e. 8 (21,1)	0,29 [0,10; 0,84]; 0,023
BRCA-Wildtyp	343[i]	n. e. 69 (20,1)	350[i]	n. e. 74 (21,1)	0,95 [0,68; 1,32]; 0,764
				Interaktion[d]:	0,037
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
	Keine geeigneten Daten vorhanden.				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					

Endpunkt	Olaparib + Abirateron und Prediniso(lo)n N	Olaparib + Abirateron und Prediniso(lo)n Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Abirateron + Prediniso(lo)n N	Abirateron + Prediniso(lo)n Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Intervention vs. Kontrolle HR [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
FACT-P					
Gesamtscore[j]	278[g]	n. e. 91 (32,7[g])	295[g]	n. e. 98 (33,2[g])	0,95 [0,71; 1,26][b]; 0,701[c]
Effektmodifikation durch das Merkmal BRCA-Mutationsstatus					
BRCA-mutiert	47[i]	n. e. 9 (19,1)	38[i]	17,4 [6,4; n. b.] 12 (36,1)	0,36 [0,15; 0,85]; 0,020
BRCA-Wildtyp	343[i]	n. e. 79 (23,0)	350[i]	n. e. 84 (24,0)	1,04 [0,77; 1,42]; 0,790
				Interaktion[d]:	0,022
Endpunktekomponenten (ergänzend dargestellt)					
körperliches Wohlbefinden[k]	278[g]	11,9 [9,1; 19,3] 152 (54,7[g])	295[g]	17,4 [13,7; 24,8] 140 (47,5[g])	1,29 [1,03; 1,63][b]
soziales/familiäres Wohlbefinden[k]	278[g]	11,1 [8,2; 21,1] 141 (50,7[g])	295[g]	15,6 [9,1; 37,7] 142 (48,1[g])	1,04 [0,82; 1,32][b]
emotionales Wohlbefinden[l]	278[g]	n. e. 114 (41,0[g])	295[g]	24,8 [21,1; 34,0] 125 (42,4[g])	0,95 [0,74; 1,23][b]
funktionales Wohlbefinden[k]	278[g]	15,6 [11,0; 23,0] 144 (51,8[g])	295[g]	11,1 [9,1; 19,3] 159 (53,9[g])	0,89 [0,71; 1,11][b]
Prostatakarzinom-spezifische Subskala[m]	278[g]	35,8 [24,8; n. b.] 100 (36,0[g])	295[g]	35,8 [21,1; n. b.] 102 (34,6[g])	0,96 [0,73; 1,27][b]
Nebenwirkungen					

Endpunkt	Olaparib + Abirateron und Prediniso(lo)n N	Olaparib + Abirateron und Prediniso(lo)n Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Abirateron + Prediniso(lo)n N	Abirateron + Prediniso(lo)n Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Intervention vs. Kontrolle HR [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
	398	0,5 [0,5; 0,8] 389 (97,7)	396	1,0 [0,8; 1,2] 380 (96,0)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	398	31,7 [25,8; n. b.] 161 (40,5)	396	39,5 [32,3; n. b.] 126 (31,8)	1,23 [0,98; 1,56]; 0,079[n]

Effektmodifikation durch das Merkmal BRCA-Mutationsstatus					
BRCA-mutiert	47	n. e. 14 (29,8)	38	20,2 [13,6; n. b.] 12 (31,6)	0,58 [0,27; 1,29]; 0,178
BRCA-Wildtyp	342	27,7 [25,2; 33,9] 144 (42,1)	350	39,5 [32,3; n. b.] 112 (32,0)	1,34 [1,04; 1,71]; 0,021 AD: 11,8 Monate
				Interaktion[d]:	0,0497
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	398	19,2 [14,1; 24,0] 222 (55,8)	396	27,8 [21,4; 35,4] 171 (43,2)	1,31 [1,08; 1,61]; 0,007[n] AD: 8,6 Monate
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	398	n. e. 71 (17,8)	396	n. e. 43 (10,9)	1,57 [1,08; 2,30]; 0,019[n]
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
MDS (PT, UEs)	398	n. e. 2 (0,5)	396	n. e. 0 (0)	n. b.; 0,197[n, p]
AML (PT, UEs)	398	n. e. 0 (0)	396	n. e. 0 (0)	–
Pneumonitis (UEs)[o]	398	n. e. 5 (1,3)	396	n. e. 3 (0,8)	1,62 [0,40; 7,89]; 0,506[n]
Diarrhö (PT, UEs)	398	n. e. 82 (20,6)	396	n. e. 42 (10,6)	1,88 [1,30; 2,75]; < 0,001[n]
Übelkeit (PT, UEs)	398	n. e. 122 (30,7)	396	n. e. 57 (14,4)	2,36 [1,73; 3,25]; < 0,001[n]
Appetit vermindert (PT, UEs)	398	n. e. 66 (16,6)	396	n. e. 31 (7,8)	2,10 [1,38; 3,25]; < 0,001[n]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs)	398	n. e. 20 (5,0)	396	n. e. 8 (2,0)	2,24 [1,02; 5,42]; 0,048[n]
Lungenembolie (PT, schwere UEs)	398	n. e. 29 (7,3)	396	n. e. 9 (2,3)	3,06 [1,51; 6,87]; 0,002[n]
Anämie (PT, schwere UEs)	398	n. e. 64 (16,1)	396	n. e. 13 (3,3)	4,99 [2,85; 9,48]; < 0,001[n]

[a] Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.

[b] HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, adjustiert für Metastasen (nur Knochen vs. Viszeral vs. Andere) und Docetaxel-Behandlung des mHSPC (Ja vs. Nein).

[c] p-Wert: Log-Rank-Test, stratifiziert nach Metastasen (nur Knochen vs. Viszeral vs. Andere) und Docetaxel-Behandlung des mHSPC (Ja vs. Nein).

[d] p-Wert aus Interaktionstest basiert auf Likelihood Ratio-Test.

[e] Berechnung des IQWiG; Angabe bezieht sich auf Patienten, die in die Analyse eingingen.

[f] Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme um ≥ 2 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0–10).

[g] Berechnung des IQWiG; Angabe bezieht sich auf Patienten, die einen Baselinewert und mindestens einen Folgewert aufweisen.

[h] Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme um ≥ 1,5 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0–10).

[i] Unklarer Anteil an Patienten ohne Baseline- oder Folgewert in den Subgruppen, die nicht in die Auswertung eingehen.

[j] Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme um ≥ 23,4 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0–156).

[k] Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme um ≥ 4,2 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0–28).

[l] Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme um ≥ 3,6 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0–24).

[m] Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme um ≥ 7,2 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0–48).

[n] HR, 95 %-KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit zugehörigem Log-Rank-Test.

[o] Vom pU definiertes UESI. Aufgetreten sind die PTs Pneumonitis, Interstitielle Lungenerkrankung und Strahlenbedingte Pneumonitis.

[p] Für den p-Wert wurden die Angaben aus der Analyse zum kombinierten Endpunkt MDS/AML herangezogen, da auch in dieser Analyse lediglich 2 Ereignisse des MDS beobachtet wurde. Es wird davon ausgegangen, dass die Zensierungs- und Ereigniszeiten für beide Endpunkte identisch sind.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; AML = akute myeloische Leukämie; BICR = Blinded Independent Central Review; BPI-SF = Brief Pain Inventory-Short Form; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); FACT-P = Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; mHSPC = metastasierendes hormonsensitives Prostatakarzinom; MDS = myelodysplastisches Syndrom; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; SOC = Systemorganklasse; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

b) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzen ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.

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 Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

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

a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

und

b) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

zusammen ca. 9 400 bis 12 200 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: 22. Juni 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 Patienten mit Prostatakarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Urologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte aus anderen Fachgruppen erfolgen.

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Olaparib + Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analogon	
Olaparib	58 205,77 €
Abirateronacetat	1 456,59 €
Prednison oder Prednisolon	55,74 € – 67,20 €
GnRH-Analogon	1 283,62 € – 2 139,00 €
Gesamt	61 001,72 € – 61 868,56 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analogon	
Abirateronacetat	1 456,59 €
Prednison oder Prednisolon	55,74 € – 67,20 €
GnRH-Analogon	1 283,62 € – 2 139,00 €
Gesamt	2 795,95 € – 3 662,79 €
Enzalutamid + GnRH-Analogon	
Enzalutamid	39 933,35 €
GnRH-Analogon	1 283,62 € – 2 139,00 €
Gesamt	41 216,97 € – 42 072,35 €
Olaparib-Monotherapie + GnRH-Analogon	
Olaparib	58 205,77 €
GnRH-Analogon	1 283,62 € – 2 139,00 €
Gesamt	59 489,39 € – 60 344,77 €
Best-Supportive-Care	
Best-Supportive-Care[3]	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2023)

[3] Bei einem Vergleich von Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon gegenüber Best-Supportive-Care sind die Kosten von Best-Supportive-Care auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich zu berücksichtigen.

b) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Olaparib + Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analogon	
Olaparib	58 205,77 €
Abirateronacetat	1 456,59 €
Prednison oder Prednisolon	55,74 € – 67,20 €
GnRH-Analogon	1 283,62 € – 2 139,00 €
Gesamt	61 001,72 € – 61 868,56 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analogon	
Abirateronacetat	1 456,59 €
Prednison oder Prednisolon	55,74 € – 67,20 €
GnRH-Analogon	1 283,62 € – 2 139,00 €
Gesamt	2 795,95 € – 3 662,79 €
Enzalutamid + GnRH-Analogon	
Enzalutamid	39 933,35 €
GnRH-Analogon	1 283,62 € – 2 139,00 €
Gesamt	41 216,97 € – 42 072,35 €
Olaparib-Monotherapie + GnRH-Analogon	
Olaparib	58 205,77 €
GnRH-Analogon	1 283,62 € – 2 139,00 €
Gesamt	59 489,39 € – 60 344,77 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 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 Behandlung erwachsener Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, eingesetzt werden können:

a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

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

b) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

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

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. Juli 2023 in Kraft.

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

Berlin, den 6. Juli 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 13. Januar 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Olaparib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 17. April 2023 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 15. Juni 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 Ärztegesellschaften 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: Prostatakarzinom, metastasiert, kastrationsresistent,Chemotherapie nicht klinisch indiziert, Kombination mit Abirateron und/oder Prednison)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.01.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 17.04.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 08.05.2023
- **Beschlussfassung:** Anfang Juli 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-01-15-D-900)

Modul 1
(PDF 442,41 kB)

Modul 2
(PDF 680,38 kB)

Modul 3A
(PDF 1,35 MB)

Modul 4A
(PDF 4,70 MB)

Modul 4A Anhang 4G
(PDF 4,01 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
(PDF 4,78 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Olaparib (Lynparza)

Prostatakarzinom

Lynparza wird angewendet in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist (siehe Abschnitt 5.1).

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene mit unvorbehandeltem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Hinweise zu Patientengruppe a)

Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet:

- *Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon,*
- *Enzalutamid.*

b) Erwachsene mit vorbehandeltem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon:

- Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und des BRCA1/2-Mutationsstatus

Hinweise zu Patientengruppe b)

Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die patientenindividuelle Therapie folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet:

- *Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon,*
- *Enzalutamid,*
- *Olaparib.*

Stand der Information: Januar 2023

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 17.04.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olaparib (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, kastra
(PDF 1,90 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 08.05.2023
- Mündliche Anhörung: 22.05.2023

Bitte melden Sie sich bis zum 15.05.2023 **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 Ärztegesellschaften 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 **08.05.2023** 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 - 2023-01-15-D-900*). 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 beigefügt 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 22.05.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 15.05.2023 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: Anfang Juli 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 01.09.2022 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.11.2022 (Beschlussfassung wird vorbereitet)
Verfahren vom 01.04.2023 (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 22. Mai 2023 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA

Wirkstoff Olaparib

Ablauf

1) **Allgemeine Aspekte**

2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie1**

3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens**

4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**

5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

6) **Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AstraZeneca GmbH	08.05.2023
Bayer Vital GmbH	28.04.2023
Janssen Cilag GmbH	02.05.2023
MSD Sharp & Dohme GmbH	05.05.2023
Lilly Deutschland GmbH	05.05.2023
Vfa-Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	08.05.2023
Pfitzer Pharma GmbH	08.05.2023
Novartis Radiopharmaceuticals	08.05.2023
Astellas Pharma GmbH	08.05.2023
DGHO/ DGU	08.05.2023

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						
Fr. Fimm	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Heisser	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Specht	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. v. Bandemer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bayer Vital GmbH						
Fr. Beinhauer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Burkhardt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Janssen Cilag GmbH						
Fr. Wortmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Heymann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
MASD Sharp & Dohme GmbH						
Fr. Dr. Dach	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Gerstner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Lilly Deutschland GmbH						
Hr. Dr. Kiesel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Rämsch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Vfa- Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						

Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Pfitzer Pharma GmbH						
Hr. Dr. Hubbe	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Kullack	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Novartis Radiopharmaceuticals						
Hr. Dr. Krüger	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Langhorst	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Astellas Pharma GmbH						
Hr. Renninger	ja	Nein	Nein	Nein	Nein	nein
Fr. Vogel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
DGU						
Hr. Prof. Grimm	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
DGHO						
Hr. Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Prof. Dr. v. Amsberg	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	08.05.2023
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 SGB V zu der am 17.04.2023 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Olaparib (Lynparza®) in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, Stellung (1, 2). Grundlage für die Nutzenbewertung ist die randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie PROpel, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Olaparib+Abirateron im Vergleich zu Placebo+Abirateron untersucht wurden. Maßgeblich für die zugrundeliegende Nutzenbewertung des IQWiG war der 2. Datenschnitt vom 14.03.2022 (3). In der vorliegenden Stellungnahme wird „Abirateron“, soweit möglich, synonym für Abirateronacetat verwendet und die Kombination von Abirateron mit Prednison oder Prednisolon, soweit möglich, als „Abirateron“ ausgewiesen.	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusammenfassung der Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Mit dieser Stellungnahme reicht AstraZeneca die Daten der Studie PROpel zum präspezifizierten 3. Datenschnitt (12.10.2022) ein, die zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers noch nicht vorlagen. Die Ergebnisse zeigen klinisch relevante Vorteile in Wirksamkeitsendpunkten für Olaparib+Abirateron, im Einzelnen: • eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 7,4 Monate sowie eine statistisch signifikante Reduktion des relativen Mortalitätsrisikos um 15% (RR: 0,854 [0,738; 0,987]; p=0,0328) für die Gesamtpopulation der Patienten in der Studie PROpel; • eine Bestätigung des Überlebensvorteils in einer Reihe klinisch relevanter Subgruppen: o bei Patienten mit asymptomatischer oder mild symptomatischer Erkrankung war das Mortalitätsrisiko um 23% reduziert (HR: 0,77 [0,59; 0,997]; p=0,0470); o bei Patienten mit einer Homologous Recombination Repair (HRR)-Mutation war das Mortalitätsrisiko um 34% reduziert (HR: 0,66 [0,45; 0,95]; p=0,0237); o bei Patienten mit einer Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (BRCA)-Mutation war das Mortalitätsrisiko um 71% reduziert (HR: 0,29 [0,14; 0,56]; p=0,0002);	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• eine Reduktion des Risikos, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, um 32% (HR: 0,68 [0,57; 0,81]; p<0,0001); • eine Reduktion des Risikos, eine Rückenmarkkompression zu erleiden, um 72% (HR: 0,28 [0,06; 0,94]; 0,0450); • eine Reduktion des Risikos, eine erste Chemotherapie zu erhalten, um 31% (HR: 0,69 [0,56; 0,85]; 0,0005); bei gleichzeitigem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie einem gut handhabbaren Sicherheitsprofil. In der Gesamtschau lässt sich eine nachhaltige und deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens durch Olaparib+Abirateron feststellen. Für Erwachsene mit unvorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist (Fragestellung 1), liegt somit ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) vor. Zur Beurteilung des Zusatznutzens bei Erwachsenen mit vorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist (Fragestellung 2), liegen keine geeigneten Daten vor. Im weiteren Verlauf der Stellungnahme wird auf folgende allgemeine sowie spezifische Aspekte eingegangen: <u>Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten:</u> • Ergebnisse des 3. Datenschnittes der Studie PROpel bestätigen den beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
unvorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist (Fragestellung 1) und sind Grundlage für die Nutzenbewertung <u>Stellungnahme zu spezifischen Aspekten:</u> • Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben durch das Merkmal ‚Alter' (Fragestellung 1) nicht klinisch relevant • Kein systematischer Unterschied der Therapieeffekte von Olaparib+Abirateron basierend auf dem Merkmal ‚Metastasen zu Studienbeginn' • Hohe Aussagesicherheit der Studie PROpel auf Studien- und Endpunktebene • Niedriges Verzerrungspotential des Endpunkts SSRE • Studie 8 ist für Fragestellung 2 aus methodischen Gründen nicht geeignet • Aktualisierte Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation • Aktualisierte Darstellung der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ergebnisse des 3. Datenschnittes der Studie PROpel bestätigen den beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit unvorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist (Fragestellung 1) und sind als Grundlage für die Nutzenbewertung heranzuziehen Position von AstraZeneca: Im Rahmen der Stellungnahme werden vollständige Analysen des präspezifizierten 3. Datenschnittes der Studie PROpel vom 12.10.2022 dargestellt, die zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers noch nicht vorlagen. Die Ergebnisse des 3. Datenschnittes bestätigen den beträchtlichen Zusatznutzen von Olaparib+Abirateron, der mit dem initial eingereichten Dossier gezeigt wurde. Basierend darauf erfolgt eine Aktualisierung der Ableitung des Zusatznutzens von Olaparib+Abirateron gegenüber der zVT für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist (Fragestellung 1). **Patientenrelevante Endpunkte** Aktualisierte Ergebnisse liegen für folgende patientenrelevante Endpunkte vor, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden: ***Mortalität*** • Gesamtüberleben	Gesamtbewertung a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben Für die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom ohne Vorbehandlung liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, kontrollierten Studie PROpel vor. In der Studie PROpel wurde Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon gegenüber Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon verglichen. Die Bewertung basiert auf dem 3. Datenschnitt der Studie PROpel vom 12. Oktober 2022, der von der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) gefordert worden war. In den Subgruppenanalysen zu dem Merkmal „BRCA-Mutationsstatus“ für die Endpunkte Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zeigten sich jeweils deutlich unterschiedliche Effekte in Abhängigkeit vom BRCA-Mutationsstatus. Diese Effektmodifikation zum Merkmal „BRCA-Mutationsstatus“ tritt somit konsistent in mehreren für die vorliegende Bewertung relevanten Endpunkten auf. Aufgrund dieser Effektmodifikation wird eine separate Bewertung des Zusatznutzens für

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Morbidität • Radiologisches progressionsfreies Überleben (rPFS) • Symptomatische skelettbezogene Komplikation (SSRE) • Zeit bis zur ersten Chemotherapie • Patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität: o Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) o European Quality of Live-5 Dimensions Visual Analog Scale (EQ-5D VAS) ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität*** • Patientenberichtete Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität basierend auf dem Functional Assessment of Cancer Therapy Prostate Cancer Fragebogen (FACT-P) ***Sicherheit*** • Unerwünschte Ereignisse (UE) Die Operationalisierung der patientenrelevanten Endpunkte sowie die Beschreibung der Methodik erfolgte bereits in Modul 4A, Abschnitt 4.2.5 des eingereichten Dossiers (3). **<u>Im Rahmen des 3. Datenschnittes dargestellte Analysen</u>** Aufgrund des Stellenwerts der Krankheitssymptomatik in Leitlinienempfehlungen, der klinischen Praxis, der Anforderung der Nutzenbewertung einer obligatorischen Subgruppendarstellung nach Krankheitsschwere sowie insbesondere auch der spezifischen Zulassung	Patienten mit BRCA-Mutation und Patienten ohne BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp) vorgenommen: a1) <u>Erwachsene mit BRCA-Mutation</u> Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben bei Patienten mit BRCA-Mutation wird als eine sehr deutliche Verbesserung bewertet. In der Kategorie Morbidität ergeben sich für die Behandlung mit Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon unter Betrachtung der Endpunkte Beeinträchtigung durch Schmerz (erhoben mittels BPI-SF Item 9a-g) sowie symptomatische skelettbezogene Ereignisse (SSRE) deutliche Vorteile für Patienten mit BRCA-Mutation. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels FACT-P) ergeben sich deutliche Vorteile für Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon bei BRCA-mutierten Patienten. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lassen sich für Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon gegenüber mit Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon in der Gesamtpopulation Nachteile insbesondere bei den schweren UEs, Therapieabbrüchen aufgrund von UE und im Detail bei spezifischen UEs feststellen. In der Gesamtschau zeigen sich Vorteile in der Mortalität, der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Demgegenüber stehen Nachteile in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen. In der Abwägung

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
von Abirateron werden – analog zum Dossier – neben Analysen für die Gesamtpopulation auch Analysen für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung dargestellt. Darüber hinaus werden im Rahmen der Analysen zum 3. Datenschnitt folgende zusätzliche Ergebnisse dargestellt: • Analyse zum Gesamtüberleben basierend auf dem RR • Subgruppenanalysen zum aggregierten HRRm-Status • Subgruppenanalysen zum aggregierten BRCAm-Status Die gesonderte Betrachtung der Subgruppen nach Mutationsstatus ist aufgrund der klinischen und prognostischen Relevanz angezeigt. Darüber hinaus ergab sich für die Endpunkte Gesamtüberleben und rPFS eine statistisch signifikante Interaktion durch den Mutationsstatus, identifiziert anhand einzelner Testmethoden. **<u>Zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens</u>** In Tabelle 1 werden die Ergebnisse des 3. Datenschnittes (12.10.2022) der Studie PROpel, die zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen wurden, sowie die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens zusammengefasst. Eine vollständige und ausführliche Aufbereitung der Ergebnisse des 3. Datenschnittes gemäß Modulvorlage ist im Anhang I (4) dargestellt.	wird ein beträchtlicher Zusatznutzen von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon gegenüber Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon für Patienten mit unvorbehandeltem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit BRCA-Mutation festgestellt. a2) <u>Erwachsene ohne BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp)</u> Bei Patienten ohne BRCA-Mutation ergibt sich in der Endpunktkategorie Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich in den Endpunkten symptomatische skelettbezogene Ereignisse sowie Schmerz (erhoben mittels BPI-SF) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die vorgelegten Daten zum Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) sind nicht geeignet. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich in der Gesamtpopulation Nachteile insbesondere bei den schweren UEs, Therapieabbrüchen aufgrund von UE und im Detail bei spezifischen UEs. Weiterhin zeigen sich bei Patienten ohne BRCA-Mutation Nachteile bei den SUEs. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse ergeben sich weder Vor- noch Nachteile in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Demgegenüber stehen Nachteile in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen, insbesondere den SUEs. Das Ausmaß der negativen Effekte wird jedoch nicht derart gravierend eingeschätzt, als dass in der Gesamtbetrachtung die Ableitung eines „geringeren Nutzens“ gerechtfertigt wäre. Für Patienten mit

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Tabelle 1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens patientenrelevanter Endpunkte der Studie PROpel

Nutzendimension/ Endpunkt	**Olaparib+ Abirateron**		**Placebo+ Abirateron**		**Olaparib+ Abirateron vs. Placebo+ Abirateron**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatz nutzens**
	n/N[a] (%)	**Median (Monate)**	**n/N[a] (%)**	**Median (Monate)**	**Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**	
PROpel						
Mortalität						Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatz-nutzen
Gesamtüberleben (OS)						
Gesamtpopulation	176/399 (44,1)	42,1	205/397 (51,6)	34,7	RR[b]: 0,854 [0,738; 0,987] 0,0328 HR: 0,815 [0,665; 0,996] 0,0544	
Asymptomatische/ mild symptomatische Patienten[c]	98/266 (36,8)	NE	133/294 (45,2)	39,5	HR: 0,77 [0,59; 0,997] 0,0470	
HRR-mutierte Patienten	48/111 (43,2)	NE	69/115 (60,0)	28,5	HR: 0,66 [0,45; 0,95] 0,0237	

unvorbehandeltem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom ohne BRCA-Mutation ist ein Zusatznutzen von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon gegenüber mit Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon daher nicht belegt.

b) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Behandlung erwachsener Männer mit vorbehandeltem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, legt der pharmazeutischen Unternehmer keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

BRCA-mutierte Patienten	13/47 (27,7)	NE	25/38 (65,8)	23,0	HR: 0,29 [0,14; 0,56] 0,0002	
Morbidität						
Radiologisches progressionsfreies Überleben (rPFS)						
Gesamtpopulation	219/399 (54,9)	25,0	277/397 (69,8)	16,5	HR: 0,68 [0,57; 0,81] <0,0001	
SSRE: Zeit bis zur ersten Rückenmarkkompression						
Gesamtpopulation	3/399 (0,8)	NE	9/397 (2,3)	NE	HR: 0,28 [0,06; 0,94] 0,0450	
Zeit bis zur ersten Chemotherapie[d]						
Gesamtpopulation	157/301 (52,2)	35,7	193/296 (65,2)	23,3	HR: 0,69 [0,56; 0,85] 0,0005	
Sicherheit[e]						
Jegliche schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)						Zusatznutzen nicht belegt
Gesamtpopulation	222/398 (55,8)	19,2	171/396 (43,2)	27,8	HR: 1,31 [1,08; 1,61] 0,0070	
Therapieabbrüche aufgrund von UE						
Gesamtpopulation	71/398 (17,8)	NE	43/396 (10,9)	NE	HR: 1,57 [1,08; 2,30] 0,0193	

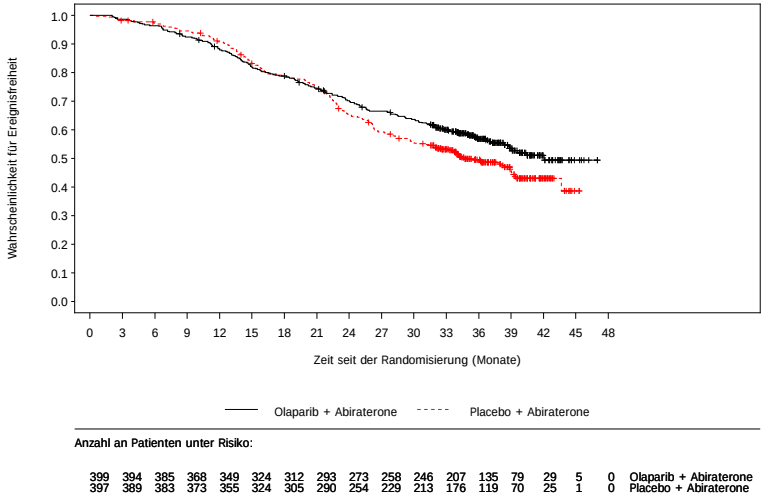
Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Datenquelle: (4). Datenschnitt: 12.10.2022. FAS/SAS (Gesamtpopulation) bzw. Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung bzw. HRR-mutierte Patienten bzw. BRCA-mutierte Patienten. a: Anzahl analysierter Patienten. b: Analyse unter Verwendung der Cochran-Mantel-Haenszel Methode aufgrund verletzter methodischer Voraussetzungen der Ereigniszeitanalyse c: Als Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung gelten Patienten, die zu Baseline einen Wert im BPI-SF Frage 3 (schlimmster Schmerz) von <4 aufwiesen und keine Opiate einnahmen. d: Analyse auf der Grundlage von Patienten ohne Chemotherapie für frühere Krankheitsstadien ihres Prostatakarzinoms. e: In den Analysen wurden alle unerwünschten Ereignisse berücksichtigt, die während der Behandlung mit der Studienmedikation und innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation berichtet wurden. ***Mortalität*** *Gesamtüberleben* Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes verstarben im Beobachtungszeitraum 51,6% der Patienten im Kontrollarm und 44,1% der Patienten im Olaparib+Abirateron-Arm. Es zeigte sich eine klinisch relevante Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 7,4 Monate (Olaparib+Abirateron: 42,1 Monate; Kontrollarm: 34,7 Monate).	<u>Mortalität</u> Das Gesamtüberleben war in der Studie PROpel definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache, unabhängig davon, ob der Patient zum Zeitpunkt des Todes die ihm in der Studie zugeordnete Therapie abgebrochen hat oder bereits eine nachfolgende Krebstherapie erhielt. Für diesen Endpunkt zeigt sich in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patienten mit BRCA-Mutation zeigt sich im Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon gegenüber Abirateron und Prednison oder Prednisolon. Diesbezüglich wird das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben als eine sehr deutliche Verbesserung bewertet.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Basierend auf dem RR, ermittelt anhand der Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Methode, zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Olaparib+Abirateron im Vergleich zur zVT (RR [95% KI]: 0,854 [0,738; 0,987]; p=0,0328). Das Risiko zu versterben war unter Olaparib+Abirateron um 15% gegenüber dem Kontrollarm reduziert. Die Bewertung des Gesamtüberlebens in der Gesamtpopulation erfolgt in der vorliegenden Datensituation anhand des RR, da eine methodische Voraussetzung der Ereigniszeitanalyse, die Annahme proportionaler Hazards beider Gruppen, deutlich verletzt ist (kreuzende Kaplan-Meier-Kurven (s. Abbildung 1), signifikanter Score-Test auf Verletzung der proportionalen Hazards (p=0,0483) sowie weitere Details s. Anhang I (4, 5)). Zudem sind die medianen Beobachtungszeiten in beiden Armen vergleichbar (33,58 bzw. 32,07 Monate). Ferner bestätigte sich der Mortalitätsvorteil für die Gesamtpopulation in einer Reihe klinisch relevanter Subgruppen: • Bei Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung war das Risiko, im Beobachtungszeitraum zu versterben, im Olaparib+Abirateron-Arm statistisch signifikant um 23% gegenüber dem Kontrollarm reduziert (HR [95%-KI]: 0,77 [0,59; 0,997]; p=0,0470). • Bei Patienten mit einer HRR-Mutation war das Risiko, im Beobachtungszeitraum zu versterben, im Olaparib+Abirateron-	Für Patienten ohne BRCA-Mutation zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Arm statistisch signifikant um 34% gegenüber dem Kontrollarm reduziert (HR [95%-KI]: 0,66 [0,45; 0,95]; p=0,0237). • Bei Patienten mit einer BRCA-Mutation war das Risiko, im Beobachtungszeitraum zu versterben, im Olaparib+Abirateron-Arm statistisch signifikant um 71% gegenüber dem Kontrollarm reduziert (HR [95%-KI]: 0,29 [0,14; 0,56]; p=0,0002).  Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (Gesamtpopulation) Quelle: (4) ***Morbidität***	<u>Morbidität</u>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
rPFS Für das rPFS lag ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Olaparib+Abirateron für die Gesamtpopulation der Studie PROpel vor (HR [95%-KI]: 0,68 [0,57; 0,81]; p<0,0001). Das Risiko, im Beobachtungszeitraum eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, war im Olaparib+Abirateron-Arm somit um 32% reduziert. Für Patienten im Interventionsarm lag das mediane rPFS zum 3. Datenschnitt bei 25,0 Monaten, wohingegen dieses für Patienten im Vergleichsarm bereits nach 16,5 Monaten erreicht wurde. *Skelettale Symptome: Zeit bis zur ersten SSRE* Zum 3. Datenschnitt lag in einer erhobenen Einzelkomponente, der Zeit bis zur ersten Rückenmarkkompression, ein signifikanter Unterschied zwischen Olaparib+Abirateron und der Kontrolltherapie vor. Unter der Behandlung mit Olaparib+Abirateron konnte das Risiko, eine erste Rückenmarkkompression zu erleiden, statistisch signifikant um 72% gesenkt werden (HR [95%-KI]: 0,28 [0,06; 0,94]; p=0,0450). Eine Rückenmarkkompression ist eine durch eine Quetschung verursachte schwere Form der Rückenmarksverletzung und immer ein medizinischer Notfall, der zudem mit einer sehr ungünstigen Prognose einhergeht: Bei Auftreten beträgt das mediane Gesamtüberleben nur ca. 1,5 bis 6 Monate (6, 7). *Zeit bis zur ersten Chemotherapie*	*Progressionsfreies Überleben* Das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFS) wurde in der Studie PROpel operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt eines der folgenden Ereignisse: radiologisch festgestellte Progression nach Einschätzung der Prüfärzt:innen bzw. des BICR oder Tod aus jeglichen Gründen (bei fehlender Progression), unabhängig davon, ob der Patient die Studienmedikation abbrach oder vor Progression eine andere Antitumortherapie erhielt. Die radiologische Progression wurde über die RECIST 1.1 für das Weichteilgewebe und die PCWG-3 für metastatische Knochenläsionen erhoben. Die Erhebung erfolgte dabei durch die Prüfärztin oder den Prüfarzt bzw. auf der Grundlage einer verblindeten, unabhängigen und zentralen Bewertung (BICR). Unter Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon ist das rPFS im Vergleich zu Abirateron in Kombination Prednison oder Prednisolon in der Gesamtpopulation statistisch signifikant verlängert. Bei dem vorliegenden Endpunkt rPFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach RECIST- sowie PCWG3-Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Für Patienten der Gesamtpopulation, die bislang noch keine Chemotherapie erhalten hatten, konnte die Zeit bis zur ersten Chemotherapie unter Olaparib+Abirateron im Vergleich zum Kontrollarm statistisch signifikant verlängert werden. Das Risiko, im Beobachtungszeitraum eine erste Chemotherapie zu erhalten, war zum 3. Datenschnitt im Olaparib+Abirateron-Arm um 31% gegenüber dem Kontrollarm reduziert (HR [95%-KI]: 0,69 [0,56; 0,85]; p=0,0005). Die Ursache für die Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie ist in der Regel die Krankheitsprogression. Darüber hinaus ist die Gabe einer Chemotherapie mit erheblichen Nebenwirkungen assoziiert, welche die Lebensqualität der Patienten spürbar beeinflussen und welche aufgrund von möglicher lebensbedrohlicher Toxizität einer Überwachung bedarf (8). Häufige gravierende Nebenwirkungen umfassen Anämie, Neutropenie, Leukopenie, Alopezie, Durchfall, Fatigue, Asthenie, Stomatitis und Rückenschmerzen. Weiterhin leiden Patienten unter dem Stigma, das mit Haarverlust einhergeht, sowie der Häufigkeit von notwendigen Arztbesuchen bzw. Klinikaufenthalten. Diese und weitere psychische Belastungen und die damit einhergehenden Auswirkungen auf das Sozialleben der Patienten schränken diese in ihrer Lebensqualität maßgeblich ein (8-12). Das Hinauszögern einer (ersten) zytotoxischen Chemotherapie und der damit verbundene Erhalt der Lebensqualität sowie der Vermeidung von neu auftretender Symptomatik und Chemotherapie-	Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt. *Symptomatische skelettbezogene Ereignisse (SSRE)* Der Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse wurde in der Studie PROpel operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines oder einer Kombination der folgenden skelettbezogenen Komplikationen: - Strahlentherapie zur Vermeidung oder Linderung skelettaler Symptome - Auftreten einer neuen symptomatischen, pathologischen Knochenfraktur (sowohl vertebral als auch nicht-vertebral) - Auftreten einer Rückenmarkskompression. Eine radiologische Dokumentation musste vorliegen - Orthopädisch-chirurgischer Eingriff wegen Knochenmetastasen Für Patienten mit BRCA-Mutation zeigt sich im vorliegenden Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied, der einen deutlichen Vorteil von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon gegenüber Abirateron und Prednison oder Prednisolon aufzeigt. Für Patienten ohne BRCA-Mutation zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
induzierten Nebenwirkungen sind für die Patienten unmittelbar patientenrelevant (13-15). Auch der Gemeinsame Bundesauschuss (G-BA) hat bereits in früheren Verfahren zum Prostatakarzinom und zum Mammakarzinom die Patientenrelevanz des Endpunktes Zeit bis zur ersten Chemotherapie anerkannt (13-15). ***Patientenberichtete Morbidität und Lebensqualität*** Die patientenberichtete Symptomatik und Lebensqualität wurden durch die Fragebögen BPI-SF und EQ-5D VAS (jeweils Morbidität) sowie FACT-P (Lebensqualität) erhoben. Es zeigten sich über den Beobachtungszeitraum hinweg eine gleichbleibende Symptomatik und ein Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ohne statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (s. Anhang I (4)). ***Sicherheit*** Im Vergleich zu den Ergebnissen aus dem vorherigen Datenschnitt zeigten sich nur wenige Unterschiede hinsichtlich der Sicherheitsendpunkte (3). Es ergaben sich jedoch keine neuen Sicherheitssignale. Es traten im Allgemeinen die für Olaparib erwarteten Nebenwirkungen mit erhöhtem Risiko auf, für deren Behandlung Ärzt:innen über ausreichend klinische Erfahrungen und therapeutische Möglichkeiten verfügen. Die detaillierten Ergebnisse sind im Anhang I zur Stellungnahme dargestellt.	In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Morbidität ergeben sich für Patienten mit BRCA-Mutation deutliche Vorteile in den Endpunkten zur Symptomatik für Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Bei Patienten ohne BRCA-Mutation zeigen sich keine für die Nutzenbewertung relevante Unterschiede. Somit liegt hinsichtlich der Symptomatik weder ein Vorteil noch ein Nachteil für diese Patientenpopulation vor. *Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) und Schmerzintensität (BPI-SF Items 3-6)* Für die Endpunkte stärkster Schmerz, erhoben mittels BPI-SF Item 3, sowie Schmerzintensität, erhoben mittels BPI-SF Items 3-6, zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. *Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g)* Der Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz wurde erhoben mittels des BPI-SF Items 9a-g und operationalisiert als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung bei einer Zunahme um ≥1,5 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn. Für Patienten mit BRCA-Mutation zeigt sich im vorliegenden Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied, der einen relevanten Vorteil von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon gegenüber Abirateron und Prednison oder Prednisolon aufzeigt. Für

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Schlussfolgerungen zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen und vorgeschlagene Änderung</u> Die Ergebnisse des 3. Datenschnittes der Studie PROpel bestätigen die bereits im Dossier gezeigte Überlegenheit von Olaparib+Abirateron bei der Behandlung von Patienten mit unvorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Placebo+Abirateron). In der Gesamtschau der positiven Wirksamkeitsergebnisse zum Gesamtüberleben, dem rPFS, der Zeit bis zur ersten Rückenmarkkompression sowie der Zeit bis zur ersten Chemotherapie sowie der gleichbleibenden Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unter Berücksichtigung des gut handhabbaren Sicherheitsprofils lässt sich eine **nachhaltige und deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens durch Olaparib+Abirateron** für Patienten mit unvorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist (Fragestellung 1) feststellen. Die Überlegenheit von Olaparib+Abirateron bestätigt sich **zusätzlich** in einer Reihe klinisch relevanter Subgruppen: Sowohl bei Patienten mit asymptomatischer oder mild symptomatischer Erkrankung als auch bei Patienten mit HRR-Mutation und Patienten mit BRCA-Mutation liegt ein Überlebensvorteil durch eine Therapie mit Olaparib+Abirateron vor. Für die Gesamtpopulation der Fragestellung 1	Patienten ohne BRCA-Mutation zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)* Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D, liegen keine verwertbaren Daten vor, da der Anteil an Patienten, die zu Tag 1 zensiert und damit in der Analyse nicht berücksichtigt wurden, >30% beträgt. <u>Nebenwirkungen</u> *SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche wegen UEs* Für den Endpunkt schwerwiegende UEs zeigt sich in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patienten mit BRCA-Mutation zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, wohingegen sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon im Vergleich zu Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon bei Patienten ohne BRCA-Mutation zeigt. Für die Endpunkte schwere UEs und Therapieabbrüche wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon gegenüber Abirateron in Kombination Prednison oder Prednisolon in der Gesamtpopulation.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
liegt somit auf Grundlage des 3. Datenschnittes der Studie PROpel (12.10.2022) ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT vor.	*Spezifische UEs* Im Detail zeigen sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil vom Olaparib in Kombination Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon bezüglich der Diarrhö (PT, UEs), Übelkeit (PT, UEs), Appetit vermindert (PT, UEs), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs), Lungenembolie (PT, schwere UEs) und Anämie (PT, schwere UEs) in der Gesamtpopulation. Zusammenfassend zeigen sich bei den Nebenwirkungen für Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon Nachteile durch die Zunahme von schweren UEs sowie von Therapieabbrüchen wegen UEs in der Gesamtpopulation. Bei Patienten ohne BRCA-Mutation liegt zudem ein Nachteil aufgrund der Zunahme von SUEs vor. Im Detail zeigen sich in der Gesamtpopulation bei den spezifischen UE negative Effekte von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon gegenüber Abirateron in Kombination Prednison oder Prednisolon.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.14 Z. 28 ff.	***Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben durch das Merkmal ‚Alter' (Fragestellung 1) nicht klinisch relevant*** <u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u> In seiner Nutzenbewertung berücksichtigt das IQWiG für den Endpunkt Gesamtüberleben eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal ‚Alter'. Das IQWiG leitet für Olaparib+Abirateron einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für Patienten <65 Jahre im Vergleich zur zVT ab. Für Patienten ≥65 Jahre ergibt sich laut IQWiG kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. <u>Position von AstraZeneca:</u> Aus Sicht von AstraZeneca ist keine getrennte Aussage zum Zusatznutzen auf Basis des Merkmals ‚Alter' abzuleiten. Unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität lässt sich keine starre Altersgrenze für Patienten mit mCRPC festsetzen (16-18). Dies wird auch anhand der nationalen Leitlinie bestätigt, der zufolge eine Therapieentscheidung anhand mehrerer Kriterien, u.a. anhand vorliegender Komorbiditäten, der Symptomatik der Patienten sowie anhand des Allgemeinzustandes zu treffen ist (19). Eine Therapieentscheidung basierend auf der kalendarischen Altersgrenze wäre somit nicht ausreichend. Zudem weisen die Ergebnisse des 3. Datenschnittes keine Effektmodifikation für das Merkmal ‚Alter'	*Endpunktübergreifende Betrachtung* In den Subgruppenanalysen zu dem Merkmal „BRCA-Mutationsstatus" (BRCA-mutiert vs. BRCA-Wildtyp) zeigten sich für die Endpunkte Gesamtüberleben, symptomatische skelettbezogene Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels FACT-P) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) jeweils deutlich unterschiedliche Effekte in Abhängigkeit des BRCA-Mutationsstatus. Diese Effektmodifikation zum Merkmal „BRCA-Mutationsstatus" tritt somit konsistent in mehreren für die vorliegende Bewertung relevanten Endpunkten auf. Der G-BA hält es vor diesen Hintergründen für sachgerecht, anhand der aufgetretenen Effektmodifikation bezüglich des Merkmals „BRCA-Mutationsstatus" eine separate Bewertung des Zusatznutzens für Patienten mit BRCA-Mutation und ohne BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp) vorzunehmen.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	auf (s. Anhang I (4)). Es liegt keine nachhaltige Effektmodifikation über mehrere Datenschnitte hinweg vor. Vorgeschlagene Änderung: Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen für die Gesamtpopulation abzuleiten.	
S. I.15 Z. 27 ff. S. I.16 Z. 8 ff.	***Kein systematischer Unterschied der Therapieeffekte von Olaparib+Abirateron basierend auf dem Merkmal ‚Metastasen zu Studienbeginn'*** IQWiG-Nutzenbewertung: In seiner Nutzenbewertung merkt das IQWiG an, dass für die Endpunkte FACT-P Gesamtscore und schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal ‚Metastasen zu Studienbeginn' vorliegt. Basierend auf diesem Merkmal leitet das IQWiG für Patienten, die ausschließlich Knochenmetastasen aufweisen sowie für Patienten mit viszeralen und anderen Metastasen getrennt den Zusatznutzen bzw. Schaden für Olaparib+Abirateron im Vergleich zu Placebo+Abirateron ab. Position von AstraZeneca:	s.o. zu „Endpunktübergreifende Betrachtung"

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Im Rahmen des 2. Datenschnittes wurden für das Subgruppenmerkmal Metastasen gleichgerichtete und nicht-gleichgerichtete Effekte beobachtet, die jedoch nicht über verschiedene Endpunkte hinweg konsistent auftraten. Vergleichbare Effekte wurden auch für den 3. Datenschnitt beobachtet. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte wurde jedoch für beide Datenschnitte nicht gezeigt (s. Anhang I (4)). Somit lässt sich weder zum 2. Datenschnitt noch zum 3. Datenschnitt ein systematischer Unterschied erkennen. Von einer Modifikation des Behandlungseffektes ist folglich nicht auszugehen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Für die Endpunkte FACT-P Gesamtscore und schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) wird der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation abgeleitet.	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.12 Z. 31ff	***Hohe Aussagesicherheit der Studie PROpel auf Studien- und Endpunkteebene*** <u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u> In seiner Nutzenbewertung merkt das IQWiG an, dass laut Einschlusskriterien der Studie PROpel die Patienten für eine Therapie mit Abirateron geeignet sein sollten. Laut IQWiG verbliebe eine Unsicherheit, ob auch Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, für die eine Chemotherapie klinisch indiziert gewesen wäre, da dies nicht explizit in den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie abgebildet sei. Laut IQWiG verbliebe ferner eine Unsicherheit, ob alle Patienten die bestehende Androgenentzugstherapie (ADT) entsprechend der Einschlusskriterien kontinuierlich fortgeführt hätten. Aufgrund der genannten Aspekte kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass für Fragestellung 1 maximal ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abzuleiten sei. <u>Position von AstraZeneca:</u> Grundlage der Bewertung für Fragestellung 1 ist die randomisierte, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie PROpel, die in Übereinstimmung mit den ethischen Grundsätzen der	<u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, kontrollierten Studie PROpel. Es ist unklar, ob für alle Patienten der Studienpopulation eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert war. So ist zwar davon auszugehen, dass der Anteil der asymptomatischen/mild symptomatischen Patienten und/oder mit Docetaxel-Vorbehandlung bei >80% liegt, dennoch verbleibt eine Unsicherheit, ob auch Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, für die eine Chemotherapie indiziert gewesen wäre. Aufgrund dieser relevanten Unsicherheit wird endpunktübergreifend insgesamt von einer reduzierten Aussagesicherheit ausgegangen wird. Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) einen Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen ab.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Deklaration von Helsinki sowie gemäß ICH- und GCP-Vorgaben durchgeführt wurde. Eine hohe Datenqualität und -validität wurde durch eine kontinuierliche Datenüberwachung, Audits und ein externes Datenüberwachungskomitee gewährleistet. Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal waren gegenüber der Intervention verblindet. Die Analysen erfolgten gemäß Vorgaben des G-BA sowie des IQWiG. Insgesamt ist das Verzerrungspotential als **niedrig** zu bewerten. Es lässt sich somit ein **Hinweis** auf einen Zusatznutzen ableiten. Aus Sicht von AstraZeneca schränken die vom IQWiG genannten Aspekte die Aussagesicherheit der Studienergebnisse nicht ein. Nachfolgend wird die Einschätzung für die beiden Anmerkungen (1 und 2) separat dargelegt: 1) Indikation für eine Chemotherapie in der Studie PROpel Die Behandlungsfähigkeit für eine Chemotherapie ist gemäß S3-Leitlinie nicht eindeutig definiert (19). Die Kriterien für eine Therapieentscheidung sind patientenindividuell zu beurteilen. Kriterien, die für eine Therapieentscheidung herangezogen werden können, sind der Gesundheitszustand des Patienten, mögliche Vortherapien und das Ansprechen darauf, die Symptomatik sowie der Wunsch des Patienten (19). Ob die Voraussetzungen für eine	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Chemotherapie erfüllt sind, ist folglich patientenindividuell durch die behandelnden Ärzt:innen zu entscheiden. Der Einschluss in eine klinische Studie erfolgt durch die Prüfärzt:innen immer unter Abwägung aller sonstigen Therapiemöglichkeiten, die sowohl in anderen laufenden Studien als auch durch die zugelassenen Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen in der Regelversorgung zur Verfügung stehen und unter Berücksichtigung des individuellen Patientenwunsches. Nur wenn in der Gesamtschau aller Möglichkeiten eine Therapie mit Abirateron als grundsätzlich adäquat erachtet wurde, der Patient entsprechend „Kandidat für eine Behandlung mit Abirateron“ war (Einschlusskriterium Nr. 9, (20)), erfolgte ein Einschluss in die Studie PROpel. Für die GCP-konforme Durchführung der Studie gilt folglich, dass Patienten, für die eine Chemotherapie klinisch indiziert gewesen wäre, nicht eingeschlossen wurden. In den Studienunterlagen sind analog keine Protokollverletzungen zu Einschlusskriterium Nr. 9 dokumentiert (21). Folglich ergibt sich hieraus keine Einschränkung der Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie PROpel.	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	2) Begleitbehandlung mit ADT Gemäß Fachinformation von Olaparib soll im zugelassenen Anwendungsgebiet eine Therapie mit einem Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH)-Analogon während der Behandlung fortgeführt werden, sofern sich Patienten nicht einer bilateralen Orchiektomie unterzogen haben (1, 22). Das IQWiG merkt an, dass diese Kriterien nur für maximal 65% der Patienten dokumentiert wurden. Ergänzende Informationen zur Studie zeigen, dass 97,7% der Patienten im Olaparib+Abirateron-Arm und 97,5% im Placebo+Abirateron-Arm zu Baseline einen Serum-Testosteron-Wert von <2,0 nmol aufwiesen (Nachweis einer aktiven Androgendeprivation zu Studieneinschluss). Ferner war laut dokumentierten Angaben basierend auf dem electronic Case Report Form (eCRF) für 86,9% der Patienten eine ADT (medikamentös und/oder chirurgisch) durchgeführt worden, wobei die medikamentöse ADT während der Studie fortgeführt wurde (23). Im Übrigen war die begleitende ADT bzw. die alternative bilaterale	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Orchiektomie ein notwendiges Einschlusskriterium für die Studie PROpel (20). Da keine Protokollverletzung für das Einschlusskriterium Nr. 8 vorliegt (21), gibt es keinen Hinweis darauf, dass die Begleitbehandlung nicht adäquat umgesetzt wurde. Auch im Zulassungsverfahren wurden dementsprechend keine Hinweise auf eine unzureichende Begleitbehandlung festgestellt. Ferner ist eine durchgängige Begleitbehandlung mit ADT entsprechend geltender Leitlinienempfehlungen (19) bewährte und etablierte klinische Praxis, von deren regelhafter Umsetzung durch erfahrene Prüfärzt:innen in einer klinischen Studie im Sinne der GCP auszugehen ist. Insgesamt liegt keine Unsicherheit hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse der Studie PROpel aufgrund der Begleitbehandlung mit einer ADT vor. Vorgeschlagene Änderung: Die genannten Aspekte führen nicht zu einer Herabsetzung der Aussagesicherheit. Auf Grundlage der randomisierten Phase-III-Studie PROpel kann ein **Hinweis** auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.44 Z. 12 ff.	***Niedriges Verzerrungspotential des Endpunkts SSRE*** In seiner Nutzenbewertung merkt das IQWiG an, dass es unklar sei, wie viele Patienten beim Endpunkt SSRE zu Tag 1 zensiert wurden, und misst diesem Endpunkt folglich ein hohes Verzerrungspotenzial bei. Position von AstraZeneca: Im Rahmen der Stellungnahme (s. Anhang I (4)) werden Daten zur Zensierung der Patienten für den Endpunkt SSRE nachgereicht. Zu Tag 1 wurden im Olaparib+Abirateron-Arm ein Patient und im Kontrollarm zwei Patienten zensiert. Patienten ohne Dokumentation eines SSRE wurden nach Tag 1 am Tag der letzten SSRE-Erhebung zensiert. Dies entspricht jeweils <1% der Patienten mit Zensierung pro Behandlungsarm zu Tag 1. Das Verzerrungspotential des Endpunkts ist als niedrig einzustufen, wie weiterführend auch in Anhang I sowie im bereits eingereichten Dossier ausgeführt (4, 24). Vorgeschlagene Änderung: Das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für die Analysen zu SSRE wird als niedrig bewertet.	s.o. zum Endpunkt SSRE und zur Aussagesicherheit

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.18 Z. 28ff	***Studie 8 ist für Fragestellung 2 aus methodischen Gründen nicht geeignet*** <u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u> Hinsichtlich der Fragestellung 2 (Erwachsene mit vorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist) führt das IQWiG aus, dass für die Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie erwartet wird, dass den Studienärzt:innen eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Weiterhin merkt das IQWiG an, dass keine vollständigen Unterlagen zur Beurteilung der Relevanz der Studie 8 vorliegen. <u>Position von AstraZeneca:</u> Vom G-BA wurde die zVT für Fragestellung 2 als eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (BRCA)1/2-Mutationsstatus festgelegt. Als geeignete Komparatoren wurden Abirateron, Enzalutamid oder Olaparib festgelegt.	b) <u>Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. Begründung: Für die Behandlung erwachsener Männer mit vorbehandeltem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, legt der pharmazeutischen Unternehmer keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. *Zur Vollständigkeit des vorgelegten Dossiers* Vom IQWiG wurde in der Dossierbewertung festgestellt, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten für Patientengruppe b) unvollständig sind. Der pharmazeutische Unternehmer legte in dem zum 13. Januar 2023 vorgelegten Dossier keine Unterlagen zur Studie 8 vor. Er identifizierte die Studie ausschließlich in der Studienregisterrecherche und der bibliographischen Recherche und gab als Ausschlussgrund die Population an. Das IQWiG

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärzt:innen eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Bei der Studie 8 handelt es sich nicht um eine Multi-Komparator-Studie, sondern um einen Vergleich gegenüber einer Behandlung mit Abirateron (Single-Komparator-Studie). Somit ist die Studie 8 nicht geeignet, die Fragestellung 2 der Nutzenbewertung zu beantworten. Die vollständigen Studienunterlagen der Studie 8 befinden sich im Anhang (s. Studienunterlagen Studie 8). <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Da es sich bei der Studie 8 nicht um eine Multi-Komparator-Studie handelt und diese folglich nicht die vom G-BA festgelegte zVT für die Fragestellung 2 abbildet, ist sie für die vorliegende Fragestellung 2 nicht geeignet. Die Studienunterlagen der Studie 8 liegen vollständig vor.	konnte aus diesen Informationen die Relevanz der Studie für die Patientengruppe b) nicht beurteilen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer gesponserte Studie 8 untersuchte Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon im Vergleich zu Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon bei Patienten mit vorbehandeltem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom. Es handelt es sich um eine Studie im zugelassenen Anwendungsgebiet. Die Studie war Teil der Zulassungsunterlagen und wurde im Rahmen der Zulassung durch die EMA supportiv herangezogen. Entsprechend der Regelung gem. 5. Kapitel § 9 Absatz 4 Satz 1 VerfO des G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier den Ergebnisbericht der Zulassungsstudien einschließlich der Studienprotokolle und des Bewertungsberichtes der Zulassungsbehörde, sowie alle Studien, die der Zulassungsbehörde übermittelt worden sind, vorzulegen. Gem. § 9 Absatz 4 Satz 2 VerfO sind darüber hinaus u. a. vom pharmazeutischen Unternehmer gesponserte/finanzierte Studien im Dossier für die Nutzenbewertung in der Studienliste aufzuführen. Im Stellungnahmeverfahren reichte der pharmazeutische Unternehmer in der schriftlichen Stellungnahme die vollständigen Studienunterlagen zur Studie 8 ohne jegliche Aufarbeitung der Daten gemäß 5. Kapitel § 9 Absatz 2 Satz 2

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		VerfO nach. Diesbezüglich führte er in der schriftlichen und mündlichen Stellungnahme aus, dass es sich bei der Studie 8 um eine Single-Komparator-Studie handle, welche die Anforderungen der vom G-BA geforderten Multi-Komparator-Studie nicht erfülle, die festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie folglich nicht abbilde und für die Nutzenbewertung daher nicht geeignet sei. Durch das IQWiG erfolgte auf Basis der im Stellungnahmeverfahren eingereichten Studienunterlagen der Studie 8 eine Bewertung der Relevanz dieser Studie für die Nutzenbewertung mit dem Ergebnis, dass sich aus der Studie 8 Aussagen zu einer Teilpopulation hätten ableiten lassen. Da der pharmazeutische Unternehmer aber keine Aufbereitung der Daten gemäß den Modulvorlagen vorgelegt hatte, hält das IQWiG im Ergebnis die Feststellung zur Unvollständigkeit der Unterlagen aufrecht. Der G-BA schließt sich nach eingehender Befassung mit der Auseinandersetzung des IQWiG zur Relevanz der Studie 8 für Patientengruppe b) an und stellt seinerseits fest, das gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 VerfO des G-BA die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in 5. Kapitel § 9 VerfO des G-BA festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Entsprechend der Regelung im 5. Kapitel § 18 VerfO des G-BA wird bei der Nutzenbewertung geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist. Dabei werden auch die Validität und Vollständigkeit der Angaben im Dossier geprüft. Für die Zusammenstellung der Unterlagen ist die Dossier-Vorlage in Anlage II zu verwenden. Die Daten nach 5. Kapitel § 9 Absatz 1, 4 bis 8 VerfO des G-BA sind entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen. Der pharmazeutische Unternehmer hat nach 5. Kapitel § 9 Absatz 3 Satz 1 VerfO zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 zur Verfügung gestellt werden. Die hier vorliegende Einreichung der Daten des pharmazeutischen Unternehmers entspricht nicht den in 5. Kapitel § 9 VerfO festgelegten Anforderungen und erweist sich als nicht adäquat und unvollständig, so dass sie einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht. Die erst nachträglich, mit der schriftlichen Stellungnahme eingereichten Studienunterlagen in das laufende Verfahren waren ebenfalls unter Beachtung der Darlegungsobliegenheiten des pharmazeutischen Unternehmers im Verfahren nicht geeignet, eine sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens herbeizuführen. In der Folge wird vom G-BA gemäß 5. Kapitel §

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		18 Satz 4 VerfO des G-BA festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.
S. II.9ff Z. 28ff	***Aktualisierte Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation*** <u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u> Laut Nutzenbewertung des IQWiG liegen Unsicherheiten bei der Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation vor. Weiterhin kommentiert das IQWiG Aspekte der Herleitungsschritte 2 bis 5. <u>Position von AstraZeneca:</u> Nachfolgend wird die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation aktualisiert sowie, wo angezeigt, weiter begründet oder durch Literaturangaben ergänzt, um potenzielle Unsicherheiten bestmöglich zu adressieren (25). In der Nutzenbewertung des IQWiG wurde Herleitungsschritt 1 im Absatz des Herleitungsschrittes 2 kommentiert. Abweichend zur	Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zur Obergrenze zugrunde. Diese erscheinen grundsätzlich plausibel. Die Angaben zur Untergrenze beruhen auf Angaben des IQWiG, da die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers mit Unsicherheiten behaftet sind, die folgend mit den hauptsächlichen Gründen darlegt werden. Einerseits ist unklar, ob die Dokumentation von Metastasen mit den angegebenen ICD-Codes (C77, C78, C79) vollzählig ist, zum anderen ist fraglich, ob alle relevanten Patienten mit einer kastrationsresistenten Erkrankung durch den zugrundeliegenden Zeitraum vom 2-3 Jahren für eine konventionelle ADT ermittelt wurden.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nutzenbewertung des IQWiG separiert AstraZeneca für die Stellungnahme Herleitungsschritt 1 von Herleitungsschritt 2. *<u>Herleitungsschritt 1:</u>* Im ersten Herleitungsschritt wurde die Anzahl der **Patienten mit Prostatakarzinom insgesamt** durch Angabe der 25-Jahre-Prävalenz des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) identifiziert. Das IQWiG merkt eine mögliche Unsicherheit hinsichtlich der Übertragbarkeit des Anteilswertes für das metastasierte Prostatakarzinom auf die 25-Jahres-Prävalenz des ZfKD an. Diese Unsicherheit begründet das IQWiG mit der unterschiedlichen Methodik, die der Ermittlung der Population in der Routinedatenanalyse, die für weitere Schritte verwendet wurde, und der 25-Jahres-Prävalenz zugrunde liegt. Aus Sicht von AstraZeneca sind die vom ZfKD herausgegebenen Daten repräsentativ für die deutsche Bevölkerung. In vorangegangen Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation Prostatakrebs wurde das ZfKD bereits als Datenquelle herangezogen. Auch ein Abruf der Zahlen zum aktuellen Jahr bestätigt die Validität der Zahlen des ZfKD.	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zudem ist die Anzahl der Patienten aus der Datenbank des ZfKD mit der Angabe der Patienten, abgerufen aus der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) (Routinedatenanalyse) im Rahmen des kürzlich veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahrens zu (177Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan (Pluvicto®), vergleichbar (26). Dessen ungeachtet ist nicht auszuschließen, dass die Ermittlung der Anzahl der Patienten mit Prostatakarzinom mit einer Unsicherheit verbunden sein könnte. Mittels einer aktualisierten Berechnung (s. Tabelle 3) wird deshalb ausgehend von der Anzahl der Patienten mit einem Prostatakarzinom aus der Datenbank des ZfKD sowie der Datenbank des InGef eine Spanne gebildet. Es ergibt sich eine Spanne von 809.894-1.048.010 Patienten. Hierbei lässt sich der Unterschied der Patientenzahlen zwischen unterer und oberer Grenze möglicherweise auf die fehlende Anwendung des M2Q-Kriteriums für die Zahlen aus der Routinedatenanalyse zurückführen (s. Herleitungsschritt 2). Die hieraus resultierende Überschätzung der Anzahl der Patienten mit Prostatakarzinom wird jedoch durch Berücksichtigung der nachgeschalteten Herleitungsschritte (Schritte 2-5) korrigiert. Dies lässt sich wie folgt begründen:	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Herleitungsschritt 2:</u> Im zweiten Herleitungsschritt wurde der Anteil der Patienten mit **metastasiertem Prostatakarzinom** identifiziert (s. Tabelle 3). Dazu wurden zunächst Patienten der InGef-Forschungsdatenbank mit einer Prostatakarzinom-Diagnose (C61) identifiziert. Von diesen wurden diejenigen berücksichtigt, die einen ICD-10-GM-Diagnosecode für Metastasen (C77, C78 oder C79) aufwiesen. Aufgrund dieser Abfolge werden ausschließlich Patienten identifiziert, deren Prostatakarzinomerkrankung metastasiert ist. Somit ist nicht davon auszugehen, dass die Kodierung von Metastasen auf eine abweichende onkologische Erkrankung zurückzuführen ist. Die nachfolgenden Herleitungsschritte grenzen die Indikation weiter ein, sodass spezifisch die Patienten in der Zielpopulation identifiziert werden. Aus diesem Grund ist die Wahrscheinlichkeit der Überschätzung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation zwar nicht auszuschließen, aber tendenziell als gering einzustufen. Es ergibt sich eine Spanne von 80.503-104.172 Patienten. *<u>Herleitungsschritt 3:</u>* Im Herleitungsschritt 3 wurden Patienten mit **kastrationsresistentem metastasierten Prostatakarzinom** identifiziert. Das Vorliegen einer Kastrationsresistenz wurde durch die Kombination der Abfrage einer	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	chemischen Kastration und chirurgischen Kastration (Orchiektomie) in der InGef-Forschungsdatenbank abgerufen. Die chemische Kastration wurde über die Verschreibung einer medikamentösen ADT abgebildet. Der Entzug von Androgenen ist als alleiniger Therapieansatz nur über einen gewissen Zeitraum wirksam, sodass sich bei nahezu allen Patienten im Laufe der Behandlung (im Durchschnitt nach zwei bis drei Jahren) eine Kastrationsresistenz einstellt (27-33). Eine mögliche Unsicherheit bzgl. des genauen Zeitraums wurde bereits bei der Herleitung der Zielpopulation im Dossier durch die Angabe einer Spanne berücksichtigt und aus Sicht von AstraZeneca dadurch bestmöglich adressiert. Da die Zeitspanne bis zur Entwicklung einer Kastrationsresistenz nach erfolgter Orchiektomie ebenfalls patientenindividuell ist, wurden die Kriterien analog zu den Annahmen zur chemischen Kastration festgelegt und ebenfalls eine Spanne gebildet. Durch diesen Schritt ergibt sich ein Anteil von 10,88-13,32% und entsprechend eine Spanne von 8.759-13.876 Patienten. *<u>Herleitungsschritt 4:</u>* In Herleitungsschritt 4 wurden **mCRPC-Patienten ohne Indikation für eine Chemotherapie** abgebildet. Dazu wurden diejenigen Patienten ausgeschlossen, die nach einer Therapie mit Olaparib, Abirateron oder Enzalutamid eine Chemotherapie (Docetaxel oder Cabazitaxel)	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	erhalten haben (Anteil: 6,62%, s. Tabelle 3). Patienten mit einer umgekehrten Therapieabfolge wurden nicht erfasst. Um einer möglichen Unsicherheit bezüglich der Therapieabfolge Rechnung zu tragen, wird eine Spanne gebildet. Für die untere Spanne wird der ursprünglich ermittelte Anteil berücksichtigt; für die obere Spanne entfällt die Berücksichtigung der Therapieabfolge, wodurch alle Patienten unabhängig ihrer Therapieabfolge berücksichtigt werden, was möglicherweise eine Überschätzung darstellt. Es ergibt sich eine Spanne von 8.179-13.876 Patienten. *Herleitungsschritt 5:* Olaparib wird zusammen mit Abirateron verabreicht, somit müssen die Patienten in der Zielpopulation grundsätzlich für eine Therapie mit Abirateron infrage kommen. Behandelnde Ärzt:innen treffen diese Entscheidung zugunsten von Abirateron aufgrund des spezifischen Wirksamkeits- und Nebenwirkungsprofils sowie aufgrund patientenindividueller Faktoren. Daher wurden im nächsten Schritt entsprechend nur diejenigen Patienten identifiziert, die mindestens eine Verschreibung von Abirateron erhalten hatten (Anteil: 52,15%). Es kann aufgrund des neuartigen synergistischen Wirkmechanismus jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass unter Umständen auch weitere Patienten auf die Olaparib+Abirateron Therapie eingestellt werden könnten, für die eine Abirateron-Monotherapie bislang nicht	

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

die Therapie der Wahl war. Um diese Unsicherheit zu adressieren, wird in der aktualisierten Herleitung der Zielpopulation eine Spanne gebildet. Für die untere Spanne werden analog zur ursprünglichen Herleitung diejenigen Patienten berücksichtigt, die für eine Therapie mit Abirateron infrage kommen. Für die obere Spanne entfällt dieser Schritt, was wiederum möglicherweise eine Überschätzung darstellt. Es ergibt sich eine Spanne von 4.265-13.876 Patienten.

Herleitungsschritt 6:

Abschließend wurde der Anteil der GKV-Patienten innerhalb der Zielpopulation ermittelt (88,05%). Es ergibt sich eine Spanne von 3.756- 12.218 Patienten.

Tabelle 2: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Herleitungsschritt	**Resultierende Population**	**Anzahl**		**Anteil [%]**	
1	Patienten mit Prostatakarzinom	809.894[a]	1.048.010[b]	-	
2	Anteil der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom	80.503	104.172	9,94%	
3	Anteil der Patienten mit mCRPC	8.759	13.876	10,88%	13,32%
4	Anteil der Patienten mit mCRPC, bei denen eine	8.179	13.876	93,38%	100%

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

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

	Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist				
5	Anteil der Patienten, die für eine Therapie mit Olaparib+Abirateron infrage kommen **(Zielpopulation)**	4.265	13.876	52,15%	100%
6	Anteil der **GKV-Patienten** innerhalb der Zielpopulation	3.756	12.218	88,05%	

a: Die Anzahl der Patienten mit Prostatakarzinom wurde über die Datenbank des Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) abgerufen.
b: Für die Anzahl der Patienten mit Prostatakarzinom wurden Daten aus der Datenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) herangezogen.

<u>Vorgeschlagene Änderung:</u>

AstraZeneca berücksichtigt die laut IQWiG Nutzenbewertung angemerkte Unsicherheiten mittels einer umfassend aktualisierten Berechnung sowie weiterer Ausführungen zur Ermittlung der Patientenzahlen und ergänzende Literaturquellen. Es ergibt sich eine Zielpopulation von **3.756 – 12.218 Patienten**.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. II.14 Z. 6ff	***Aktualisierte Darstellung der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT*** <u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u> In seiner Nutzenbewertung merkt das IQWiG an, dass die Kosten für Olaparib in der Monotherapie als Option für die patientenindividuelle Therapie der Fragestellung 2 nicht dargestellt und Relugolix als weiterer Wirkstoff einer medikamentösen Kastration nicht berücksichtigt wurden. <u>Position von AstraZeneca:</u> Zuzüglich der vom G-BA gelisteten Wirkstoffe (s. Dokument „Informationen zur zVT“ (34)) für eine begleitende ADT nimmt das IQWiG bei der Berechnung der Kosten den Wirkstoff Relugolix auf. Auch wird aufgrund der Aufteilung des IQWiG in Fragestellungen 1) und 2) sowie der Festsetzung der zVT seitens des G-BA der Wirkstoff Olaparib als Monotherapie durch das IQWiG aufgenommen. Daher führt AstraZeneca nachfolgend die Kosten sowohl zum zu bewertenden Arzneimittel als auch den Therapien der zVT mit Datenstand der LauerTaxe vom 15.11.2022 auf (Tabelle 4).	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

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

Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT (pro Patient)

Anwendungsgebiet	**Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel / zVT)**	**Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro[a]**
Zu bewertendes Arzneimittel		
Erwachsene mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	Olaparib+Abirateron+ Prednison oder Prednisolon + ADT[b]	71.481,51€ - 72.849,83€
Teilpopulation a) **zVT: Therapie nach ärztlicher Maßgabe**		
Erwachsene mit unvorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	Abirateron+Prednison oder Prednisolon + ADT[b]	10.632,90€ - 12.003,86€
	Enzalutamid + ADT[b]	42.887,82€ - 44.247,32€
Teilpopulation b) **zVT: patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und des BRCA1/2-Mutationsstatus**		
Erwachsene mit vorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	Abirateron+Prednison oder Prednisolon + ADT[b]	10.632,90€ - 12.003,86€
	Enzalutamid + ADT[b]	42.887,82€ - 44.247,32€
	Olaparib + ADT[b]	62.748,17€ - 63.451,66€

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	a: Datenstand Lauer Taxe 15.11.2022. Die Aktualisierung der Kostenberechnung erfolgt mit dem Datenstand der LauerTaxe vom 15.11.2022, analog zum eingereichten Dossier. Daher wurden die Anpassungen des Herstellerrabattes sowie des Apothekenrabattes, die im Rahmen des GKV- Finanzstabilisierungsgesetzes am 01.01.2023 bzw. am 01.02.2023 in Kraft traten, hierbei nicht berücksichtigt. b: Die Jahrestherapiekosten der einzelnen Androgendeprivationstherapien sind im Folgenden mit aufsteigenden Preisen gelistet: Leuprorelin (z. B. Leuprorelin-radiopharm®): 1.284,08 €, Triptorelin (z. B. Pamorelin® LA): 1.899,04 €, Goserelin (Zoladex®): 1.912,52 €, Buserelin (Profact® Depot): 1.940,08 €, Degarelix (FIRMAGON): 2.231,76 €, Relugolix (Orgovyx): 2.643,57€. Die Berechnung erfolgt mit nicht gerundeten Zahlen in Excel. Quelle: (35) Relugolix ist ein GnRH-Antagonist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom (36) und steht somit als weiterer Wirkstoff einer konventionellen medikamentösen ADT zur Verfügung. Die konventionelle ADT wird begleitend zur Verabreichung des zu bewertenden Arzneimittels bzw. den Therapien der zVT für Patienten im mCRPC-Stadium fortgesetzt. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Unter Berücksichtigung der Aufnahme von Relugolix und Olaparib in der IQWiG Nutzenbewertung wurden die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel sowie zur zVT aktualisiert.	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Da die konventionelle ADT begleitend zur Verabreichung des zu bewertenden Arzneimittels bzw. der Therapien der zVT fortgesetzt wird, erhöhen sich die Kosten in gleichem Maße für das zu bewertende Arzneimittel bzw. die Therapien der zVT. Weiterhin wird Olaparib als zusätzlicher Wirkstoff der zVT für die Teilpopulation b) dargestellt.	

Literaturverzeichnis

1. AstraZeneca AB. Fachinformation - Lynparza® 100 mg Filmtabletten/ Lynparza® 150 mg Filmtabletten [Stand 03/2023]. 2023.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Olaparib (Prostatakarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - IQWiG-Berichte – Nr. 1537. 2023.
3. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Olaparib (Lynparza®) - Modul 4 A - Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. 2023.
4. AstraZeneca GmbH. Anhang I zur Stellungnahme - Olaparib (Lynparza®) - Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - IQWiG-Berichte – Nr. 1537. 2023.
5. AstraZeneca GmbH. Anhang I zur Stellungnahme - Anhang 4-A - Olaparib (Lynparza®) - Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - IQWiG-Berichte – Nr. 1537. 2023.
6. Cole JS, Patchell RA. Metastatic epidural spinal cord compression. Lancet Neurol. 2008;7(5):459-66.
7. Rosenthal MA, Rosen D, Raghavan D, Leicester J, Duval P, Besser M, et al. Spinal cord compression in prostate cancer. A 10-year experience. Br J Urol. 1992;69(5):530-3.
8. Singer EA, Srinivasan R. Intravenous therapies for castration-resistant prostate cancer: toxicities and adverse events. Urologic oncology. 2012;30(4 Suppl):S15-9. Epub 2011/10/22.
9. Doyle-Lindrud S. Managing side effects of the novel taxane cabazitaxel in castrate-resistant prostate cancer. Clinical journal of oncology nursing. 2012;16(3):286-91. Epub 2012/05/30.
10. Cheng KKF, Lee DTF. Effects of pain, fatigue, insomnia, and mood disturbance on functional status and quality of life of elderly patients with cancer. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2011;78(2):127-37.
11. Hikma Pharma GmbH. Fachinformation - Docetaxel Hikma 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml, 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand 08/2021]. 2021.
12. medac. Fachinformation - Cabazitaxel medac 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand 08/2021]. 2021.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Palbociclib (Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant nach endokriner Therapie; Neubewertung nach Fristablauf). 2019.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach

§ 35a SGB V Enzalutamid (Neubewertung nach Fristablauf: nicht-metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom). 2020.

15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit einem Aromatasehemmer)). 2020.

16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Carfilzomib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). 2018.

17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, HER2+, früh mit hohem Rezidivrisiko, Adjuvanz). 2021.

18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet). 2016.

19. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.2, AWMF Registernummer: 043/022OL. 2021.

20. AstraZeneca AB. Clinical Study Protocol (Version 3, 14.05.2021) - A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multicentre Phase III Study of Olaparib Plus Abiraterone Relative to Placebo Plus Abiraterone as First-line Therapy in Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (D081SC00001). 2021.

21. AstraZeneca AB. Clinical Study Report Addendum 1 (Version 1, 28.06.2022) - A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multicentre Phase III Study of Olaparib Plus Abiraterone Relative to Placebo Plus Abiraterone as First-line Therapy in Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer - Second Interim Analysis (D081SC00001). 2022.

22. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation - Zytiga® 500 mg Filmtabletten [Stand 06/2022]. 2022.

23. AstraZeneca AB. Zusatzanalysen - ADT - Testosteron. 2022.

24. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Olaparib (Lynparza®) - Modul 3 A - Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. 2023.

25. AstraZeneca GmbH. Aktualisierte Herleitung der Zielpopulation. 2023.

26. Novartis Radiopharmaceuticals GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - (^{177}Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan (Pluvicto®) - Modul 3 A - Behandlung von

erwachsenen Patienten mit progredientem Prostata-spezifischenMembranantigen-(PSMA-)positivem, metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden. 2022.

27. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. New England Journal of Medicine. 2017;377(4):338-51.

28. Kumar G. LATITUDE: A landmark trial for high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer: Final overall survival analysis. Indian journal of urology : IJU : journal of the Urological Society of India. 2020;36(1):71-2. Epub 2020/01/28.

29. Armstrong AJ, Azad AA, Iguchi T, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, et al. Improved Survival With Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2022;40(15):1616-22. Epub 2022/04/15.

30. Francini E, Gray KP, Xie W, Shaw GK, Valença L, Bernard B, et al. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). Prostate. 2018;78(12):889-95. Epub 2018/05/01.

31. Wadosky KM, Koochekpour S. Molecular mechanisms underlying resistance to androgen deprivation therapy in prostate cancer. Oncotarget; Vol 7, No 39. 2016.

32. Hakozaki Y, Yamada Y, Kawai T, Nakamura M, Takeshima Y, Iwaki T, et al. Time to castration resistance is a novel prognostic factor of cancer-specific survival in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. Scientific reports. 2022;12(1):16202.

33. Chandrasekar T, Yang JC, Gao AC, Evans CP. Mechanisms of resistance in castration-resistant prostate cancer (CRPC). Transl Androl Urol. 2015;4(3):365-80.

34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Vorgang: 2022-B-299z Olaparib [Stand: Januar 2023]. 2023.

35. AstraZeneca GmbH. Aktualisierte Berechnung der Jahrestherapiekosten. 2023.

36. Accord Healthcare S.L.U. Fachinformation Orgovyx 120 mg Filmtabletten [Stand 07/2022]. 2022.

5.2 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Datum	28.April. 2023
Stellungnahme zu	Olaparib/Lynparza
Stellungnahme von	*Bayer Vital GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Bayer Vital GmbH (Bayer) nimmt zu der am 17. April 2023 veröffentlichten Nutzenbewertung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) zu dem Wirkstoff Olaparib (Lynparza®) in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung. Bayer ist Zulassungsinhaber von Xofigo® für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet, oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist. Vor diesem Hintergrund ist Bayer berechtigt, eine Stellungnahme zu dem aktuellen Verfahren einzureichen.	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	1) Radiologisches progressionsfreies Überleben (rPFS) <u>IQWiG Nutzenbewertung:</u> Der im Dossier dargestellten Endpunkt rPFS wird im Nutzenbewertungsbericht des IQWiG nicht berücksichtigt. Eine Begründung dafür ist der Bewertung nicht zu entnehmen. <u>Position von Bayer:</u> In einer palliativen Therapiesituation, wie der Behandlung des mCRPC, ist das Hinauszögern eines weiteren Fortschreitens der Erkrankung eines der wichtigsten Therapieziele (1). Eine Progression des metastasierten Prostatakarzinoms geht generell mit einer Verschlechterung der bereits vorhandenen Krankheitssymptome einher und auch generell mit einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes. Insbesondere Schmerzen und skelettale Ereignisse, die typische Symptome dieser metastasierten Erkrankung darstellen,	*Progressionsfreies Überleben* Das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFS) wurde in der Studie PROpel operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt eines der folgenden Ereignisse: radiologisch festgestellte Progression nach Einschätzung der Prüfärzt:innen bzw. des BICR oder Tod aus jeglichen Gründen (bei fehlender Progression), unabhängig davon, ob der Patient die Studienmedikation abbrach oder vor Progression eine andere Antitumortherapie erhielt. Die radiologische Progression wurde über die RECIST 1.1 für das Weichteilgewebe und die PCWG-3 für metastatische Knochenläsionen erhoben. Die Erhebung erfolgte dabei durch die Prüfärztin oder den Prüfarzt bzw. auf der Grundlage einer verblindeten, unabhängigen und zentralen Bewertung (BICR). Unter Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon ist das rPFS im Vergleich zu Abirateron in Kombination Prednison oder Prednisolon in der Gesamtpopulation statistisch signifikant verlängert.

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	verschlechtern sich und führen zu einer eingeschränkten Mobilität und Eigenständigkeit im Alltag (2). Gleichzeitig bedeutet ein Progress auch eine psychische Belastung für die Patienten. Studien haben gezeigt, dass speziell die Angst vor der Krankheitsprogression eine der häufigsten Sorgen von Krebspatienten darstellt. Eine gesteigerte Angst vor der Krankheitsprogression kann sich negativ auf die Lebensqualität des Patienten durch eine Verschlechterung des emotionalen und sozialen Wohlbefindens auswirken (3-4). Aufgrund der mit einem Krankheitsprogress einhergehenden physischen und psychischen Belastung für den Patienten, sollte der Endpunkt rPFS als ein patientenrelevanter Endpunkt akzeptiert werden. Vorgeschlagene Änderung: Der Endpunkt rPFS ist ein patientenrelevanter Endpunkt und aus diesem Grund in die Nutzenbewertung einzuschließen.	Bei dem vorliegenden Endpunkt rPFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach RECIST- sowie PCWG3-Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Literaturverzeichnis

(1) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Version 5.1. AWMF-Registernummer: 043/022OL. 2019. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostatakarzinom_Langversion_5.1.pdf.

(2) Broder MS, Gutierrez B, Cherepanov D, Linhares Y. Burden of skeletal-related events in prostate cancer: unmet need in pain improvement. Support Care Cancer. 2015;23(1):237-47.

(3) Zylka-Menhorn. Onkologische Studie: Ringen um „optimale Endpunkte“. Deutsches Ärzteblatt. 2017. Verfügbar unter: https://www.aerzteblatt.de/archiv/186957/Onkologische-Studien-Ringen-um-optimale-Endpunkte

(4) Herschbach P, Dinkel A. Fear of progression. Recent Results Cancer Res. 2014;197:11-29.

5.3 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	02.05.2023
Stellungnahme zu	Lynparza® / Olaparib Vorgangsnummer 2023-01-15-D-900
Stellungnahme von	*Janssen-Cilag GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Berechtigung zur Stellungnahme: Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen) nimmt im Folgenden zu der am 17. April 2023 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Olaparib (Lynparza®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung. Janssen ist Zulassungsinhaber von Abiraterone (Zytiga®) indiziert zur: a) Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern in Kombination mit Androgenentzugstherapie (androgen deprivation therapy, ADT). b) Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist. c) Behandlung des mCRPC bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vor diesem Hintergrund ist Janssen berechtigt, eine Stellungnahme zu dem aktuellen Verfahren einzureichen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.49	**Effektmodifikation** Zitat aus der Nutzenbewertung: *„Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für diesen Endpunkt liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Alter vor (siehe Abschnitt I 3.2.4). Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Abirateron + P für Patienten < 65 Jahre im Vergleich zu Abirateron + P. Für Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Abirateron + P im Vergleich zu Abirateron + P, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.“* <u>Anmerkung:</u> Aus Sicht von Janssen folgt aus einer signifikanten Interaktion nicht notwendigerweise eine Effektmodifikation. Ergebnisse von Subgruppenanalysen sind unter dem Gesichtspunkt zu beurteilen, dass aufgrund der Vielzahl der durchgeführten Interaktionstests signifikante Unterschiede zufällig auftreten	*Endpunktübergreifende Betrachtung* In den Subgruppenanalysen zu dem Merkmal „BRCA-Mutationsstatus“ (BRCA-mutiert vs. BRCA-Wildtyp) zeigten sich für die Endpunkte Gesamtüberleben, symptomatische skelettbezogene Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels FACT-P) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) jeweils deutlich unterschiedliche Effekte in Abhängigkeit des BRCA-Mutationsstatus. Diese Effektmodifikation zum Merkmal „BRCA-Mutationsstatus“ tritt somit konsistent in mehreren für die vorliegende Bewertung relevanten Endpunkten auf. Der G-BA hält es vor diesen Hintergründen für sachgerecht, anhand der aufgetretenen Effektmodifikation bezüglich des Merkmals „BRCA-Mutationsstatus“ eine separate Bewertung des Zusatznutzens für Patienten mit BRCA-Mutation und ohne BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp) vorzunehmen. <u>Mortalität</u> Das Gesamtüberleben war in der Studie PROpel definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache, unabhängig davon, ob der Patient zum Zeitpunkt des Todes die ihm in der Studie

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	können. Für eine Effektmodifikation bedarf es daher zusätzlich einer biologischen Rationale. In den Subgruppenanalysen hat sich eine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung und dem Subgruppenmerkmal „Alter“ ergeben. Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* zeigt sich in der Kategorie < 65 Jahre ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Olaparib/Abirateron zwischen den Studienarmen (HR 0,57 [0,36; 0,90] p=0,015). In der Kategorie ≥ 65 Jahre zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR 0,98 [0,76; 1,26] p=0,846). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion (p=0,044) vor. Allein aufgrund des Vorliegens eines signifikanten Unterschieds in einer Subgruppe geht das IQWiG von einer Effektmodifikation aus. Aus Sicht von Janssen ist es plausibler, die Ergebnisse bei dieser signifikanten Interaktion vielmehr als Zufallsereignis zu interpretieren, wie im Folgenden erläutert wird. Für die Annahme einer tatsächlichen Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter des Patienten müsste eine biologische Rationale vorliegen. Tatsächlich ist eine solche	zugeordnete Therapie abgebrochen hat oder bereits eine nachfolgende Krebstherapie erhielt. Für diesen Endpunkt zeigt sich in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patienten mit BRCA-Mutation zeigt sich im Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon gegenüber Abirateron und Prednison oder Prednisolon. Diesbezüglich wird das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben als eine sehr deutliche Verbesserung bewertet. Für Patienten ohne BRCA-Mutation zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	biologische Rationale für die Therapie des mCRPC mit PARP-Inhibitoren nicht bekannt. Ebenfalls erscheint eine starre Altersgrenze zur getrennten Ableitung eines Zusatznutzens (Personen <65 Jahre oder ≥65 Jahre) unter Berücksichtigung der Versorgungrealität problematisch. Aus Praxissicht ist eine getrennte Aussage zum Zusatznutzen auf Basis des Alters (<65 Jahre, ≥65 Jahre) nicht sinnvoll vorzunehmen. Das kalendarische Alter allein hat im Versorgungsalltag keine prognostische oder therapeutische Relevanz und spiegelt sich nicht in den Leitlinien wider. So fließen neben dem kalendarischen Alter unter anderem auch die Symptomatik, der Allgemeinzustand und ggf. vorliegende Komorbiditäten in die Therapieentscheidung ein (1). Ohne nähere Kenntnis etwaiger Unterschiede in den Patientencharakteristika zu Baseline ist davon auszugehen, dass die signifikante Interaktion durch das Merkmal Alter ein Zufallsbefund ist und nicht auf einer Modifikation des Behandlungseffekts beruht. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die in der Studie aufgetretene Interaktion durch das Merkmal Alter ist zufallsbedingt und beruht nicht auf einer Effektmodifikation. Die	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ableitung des Zusatznutzen für den Endpunkt *Gesamtüberleben* sollte daher unabhängig vom Alter für die gesamte Zielpopulation erfolgen.	

Literaturverzeichnis

1. G-BA_2018: Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA -Carfilzomib (https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4802/2018-02-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-302_TrG.pdf)

5.4 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	08.05.2023
Stellungnahme zu	Olaparib / Lynparza®
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 22 Z. 3 ff.	Unsicherheiten in der Patientenpopulation Anmerkung: „Olaparib + Abirateron + P ist zugelassen für Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist. In der Studie PROpel war dies kein explizites Einschlusskriterium. Es war lediglich vorgegeben, dass eine Therapie mit Abirateron + P für die Patienten geeignet sein soll. Es liegen keine weiteren Angaben dazu vor, anhand welcher Kriterien diese Entscheidung getroffen wurde. Insgesamt verbleibt eine Unsicherheit, ob auch Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, für die eine Chemotherapie klinisch indiziert gewesen wäre. Vor dem Hintergrund, dass keine klaren Kriterien vorliegen, wann eine Chemotherapie klinisch indiziert ist, und unter Einbezug der verfügbaren Angaben zu Symptomatik und Vorbehandlung der eingeschlossenen Patienten wird in der vorliegenden Situation jedoch davon ausgegangen, dass dieser Anteil in einem Bereich liegt, der es zulässt, die Gesamtpopulation der Studie PROpel für die vorliegende Fragestellung heranzuziehen. In der Gesamtschau wird diese Unsicherheit bei der Aussagesicherheit berücksichtigt.“	a) <u>Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben</u> <u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, kontrollierten Studie PROpel. Es ist unklar, ob für alle Patienten der Studienpopulation eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert war. So ist zwar davon auszugehen, dass der Anteil der asymptomatischen/mild symptomatischen Patienten und/oder mit Docetaxel-Vorbehandlung bei >80% liegt, dennoch verbleibt eine Unsicherheit, ob auch Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, für die eine Chemotherapie indiziert gewesen wäre. Aufgrund dieser relevanten Unsicherheit wird endpunktübergreifend insgesamt von einer reduzierten Aussagesicherheit ausgegangen wird.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: MSD unterstützt das Vorgehen des IQWIGs, die Gesamtpopulation für die vorliegende Fragestellung heranzuziehen. Es kann davon ausgegangen werden, dass der Anteil der Patienten in der PROpel-Studie, für die eine Chemotherapie klinisch indiziert gewesen wäre, dies zulässt.	Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) einen Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen ab.

Literaturverzeichnis

Nicht zutreffend

5.5 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	05. Mai 2023
Stellungnahme zu	Olaparib / Lynparza 2023-01-15-D-900
Stellungnahme von	**Lilly Deutschland GmbH** Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 17. April 2023 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gem. § 35a SGB V für den Wirkstoff Olaparib. Dieser Wirkstoff wurde in Kombination mit Abirateron und/oder Prednison neu zugelassen für das metastasierte, kastrationsresistente Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. Lilly Deutschland GmbH (nachfolgend Lilly genannt) nimmt als Hersteller onkologischer Therapien mit laufenden Studien in der Indikation Prostatakarzinom Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG.	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.39f	**Nichtberücksichtigung signifikanter Vorteile bei patientenrelevanten Endpunkten Zeit bis zur ersten Chemotherapie (TTNC) sowie rPFS** <u>Anmerkung:</u> Trotz signifikanter Vorteile in den Endpunkten rPFS und Zeit bis zur ersten Chemotherapie, fließen diese Endpunkte nicht in die Ableitung des Zusatznutzens ein. Dies ist insbesondere bedauerlich, da es sich hierbei um patientenrelevante und klinisch bedeutsame Endpunkte handelt. Das Ziel der Therapie beim metastasierten Prostatakarzinom ist das Hinauszögern des Fortschreitens der Erkrankung und der Notwendigkeit einer weiteren Therapie mit schwerwiegenden Nebenwirkungen. Eine Krankheitsprogression hat unmittelbare Auswirkungen auf die Morbidität und Lebensqualität und ist damit von unmittelbarer Bedeutung für die Patienten. Denn neben den physischen	*Progressionsfreies Überleben* Das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFS) wurde in der Studie PROpel operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt eines der folgenden Ereignisse: radiologisch festgestellte Progression nach Einschätzung der Prüfärzt:innen bzw. des BICR oder Tod aus jeglichen Gründen (bei fehlender Progression), unabhängig davon, ob der Patient die Studienmedikation abbrach oder vor Progression eine andere Antitumortherapie erhielt. Die radiologische Progression wurde über die RECIST 1.1 für das Weichteilgewebe und die PCWG-3 für metastatische Knochenläsionen erhoben. Die Erhebung erfolgte dabei durch die Prüfärztin oder den Prüfarzt bzw. auf der Grundlage einer verblindeten, unabhängigen und zentralen Bewertung (BICR). Unter Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon ist das rPFS im Vergleich zu Abirateron in Kombination Prednison oder Prednisolon in der Gesamtpopulation statistisch signifikant verlängert. Bei dem vorliegenden Endpunkt rPFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Belastungen geht ein Krankheitsprogress auch mit psychischen Belastungen einher. Eine Krankheitsprogression hat zudem in der klinischen Versorgung unmittelbare Konsequenzen im Sinne von zwingenden Maßnahmen, die ergriffen werden müssen, wie z. B. eine Umstellung der Therapie mit neuen unerwünschten Ereignissen und die Veränderung des Lebensrhythmus, um ein weiteres Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern und somit einer Verschlechterung der Symptomatik und der Lebensqualität entgegenzuwirken. Aufgrund der Vermeidung bzw. des Hinauszögerns von belastenden und vielfältigen, teils auch irreversiblen Nebenwirkungen, ist gerade die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie als patientenrelevant anzusehen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie und das radiografische Progressionsfreie Überleben (rPFS) sind in der Zusatznutzenableitung zu berücksichtigen, da es sich um patientenrelevante und klinisch bedeutsame Endpunkte handelt.	„Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach RECIST- sowie PCWG3-Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

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

Literaturverzeichnis

Nicht zutreffend

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

Datum	08.05.2023
Stellungnahme zu	Olaparib (Lynparza)
Stellungnahme von	*vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.* *Hausvogteiplatz 13* *10117 Berlin* *Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch*

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 17. April 2023 eine Nutzenbewertung zu Olaparib (Lynparza) von AstraZeneca GmbH veröffentlicht. Olaparib ist im neuen Anwendungsgebiet zugelassen in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe und eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und des BRCA1/2-Mutationsstatus fest, woraus sich zwei Patientengruppen ergeben. Für A) Erwachsene mit unvorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, unterteilt das IQWiG weitergehend nach Alter: für Patienten unter 65 Jahren liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor, insbesondere durch einen beträchtlichen Zusatznutzen beim Gesamtüberleben, dem Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüberstehen. Bei Patienten ab 65 Jahren sieht das Institut einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen, da sich keine Vorteile beim Gesamtüberleben zeigen würden, jedoch ebenfalls Nachteile bei den Nebenwirkungen auftreten. Für B) Erwachsene mit vorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, sieht das IQWiG einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine Daten eingereicht worden seien und das Dossier	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
daher für diese Fragestellung unvollständig sei. Der Hersteller beansprucht für das gesamte zugelassene Anwendungsgebiet einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen, insbesondere durch Vorteile bei der Morbidität.	
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-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.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Olaparib in Kombination mit Abirateron nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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 AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicher-weise 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. Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischen-zeitlich 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 Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Olaparib in Kombination mit Abirateron nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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:

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

Literaturverzeichnis:

Nicht zutreffend

5.7 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	08.05.2023
Stellungnahme zu	Olaparib (Lynparza®)
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anmerkung: Die Pfizer Pharma GmbH möchte zu der am 17. April 2023 veröffentlichten Dossierbewertung des IQWiG im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Olaparib (in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon) Stellung nehmen: **Progressionsfreies Überleben als patientenrelevanter Endpunkt** Das IQWiG folgt in seiner Bewertung vom 17.04.2023 der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers (pU), dass der Endpunkt radiografisches progressionsfreies Überleben (rPFS) als unmittelbar patientenrelevant anzusehen sei, nicht und listet dieses nicht in der Liste der patientenrelevanten Endpunkte auf (1). Das rPFS, definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod aus jeglicher Ursache, ist in der heutigen Zeit in Zulassungsstudien onkologischer Wirkstoffe für den Einsatz im fortgeschrittenen Setting in zunehmendem Maße ein gebräuchlicher Wirksamkeitsendpunkt (2). Studien im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen/metastasierten Prostatakkarzinoms bilden hier keine Ausnahme.	*Progressionsfreies Überleben* Das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFS) wurde in der Studie PROpel operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt eines der folgenden Ereignisse: radiologisch festgestellte Progression nach Einschätzung der Prüfärzt:innen bzw. des BICR oder Tod aus jeglichen Gründen (bei fehlender Progression), unabhängig davon, ob der Patient die Studienmedikation abbrach oder vor Progression eine andere Antitumortherapie erhielt. Die radiologische Progression wurde über die RECIST 1.1 für das Weichteilgewebe und die PCWG-3 für metastatische Knochenläsionen erhoben. Die Erhebung erfolgte dabei durch die Prüfärztin oder den Prüfarzt bzw. auf der Grundlage einer verblindeten, unabhängigen und zentralen Bewertung (BICR). Unter Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon ist das rPFS im Vergleich zu Abirateron in Kombination Prednison oder Prednisolon in der Gesamtpopulation statistisch signifikant verlängert.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Erfassung des Progresses erfolgt üblicherweise mittels bildgebender (radiologischer) Verfahren; die Beurteilung anhand der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) (v1.1)-Kriterien (2) ist also nicht immer durch den Patienten selbst spür- oder erfahrbar. Dieser Umstand macht das rPFS zu einem Beispiel dafür, warum der Aspekt der Patientenrelevanz nicht alleine an der direkten Wahrnehm- oder Erfahrbarkeit eines Endpunkts für die betroffenen Patienten festgemacht werden darf: Als Parameter des Tumoransprechens (der Tumor wächst nicht mehr oder bildet sich zurück) ist das rPFS nicht nur im Kontext klinischer Arzneimittelprüfungen für den Nachweis der Wirksamkeit relevant, sondern besitzt auch im klinischen Alltag eine hohe therapie- und patientenrelevante Bedeutung. Das rPFS bildet die Dauer der Aktivität eines Wirkstoffs gegen den Tumor ab und hat damit Einfluss auf die Therapieentscheidung, die dem radiologischen Befund nachfolgen. Diese Konsequenzen betreffen die Patienten unmittelbar. Insbesondere bei einer Erkrankung wie dem fortgeschrittenen/metastasierten Prostatakarzinoms, die in vielen Fällen über lange Zeit relativ symptomfrei und indolent verläuft und bei der die Überlebenszeit der Betroffenen auch nach einem Rezidiv im Vergleich mit anderen Tumorentitäten noch sehr lang sein kann, lässt sich die direkte Patientenrelevanz dieses Endpunkts gerade aufgrund der Erhebung mittels bildgebender Verfahren (meistens ausgelöst durch einen Anstieg der PSA Werte) gut erkennen. Die standardisierten und gut	Bei dem vorliegenden Endpunkt rPFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach RECIST- sowie PCWG3-Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
etablierten bildgebenden diagnostischen Methoden, ebenfalls genutzt zur Verlaufskontrolle, ermöglichen die frühestmögliche Erkennung eines Rezidivs im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium, in dem dieses in der Regel noch nicht klinisch symptomatisch auffällig geworden ist. Denn da es keine „klassische“ Leitsymptomatik gibt, anhand derer ein Progress beim Prostatakarzinom festgestellt werden könnte, ist es in der Praxis umso wichtiger alle Möglichkeiten zur Früherkennung zu nutzen, um auf Veränderungen möglichst rechtzeitig mit einer Anpassung oder Änderung der Therapiemaßnahmen reagieren zu können. Ein Progress der Erkrankung kann ohne folgende Intervention zu einer weiteren tumorassoziierten Symptomatik führen, welche die Patienten drastisch in ihrer Lebensqualität beeinträchtigen kann. So kann z.B. eine Zunahme der Lungenmetstasen zu Dyspnoe führen, eine Zunahme der Lebermetastasen zu Oberbauchbeschwerden oder einem Ausfall der Leberfunktion und eine Zunahme der Knochenmetastasierung zu pathologischen Frakturen mit Schmerzen und/oder Immobilisation. Der Einsatz einer apparativen Überwachung des Krankheitsprogresses ermöglicht den Patienten somit die optimale Chance auf eine bestmögliche weitere Behandlung zur Vermeidung dieser Symptomatik. Der Vorteil, der sich durch diese Vorgehensweise für die Patienten ergibt, ist somit sowohl aus klinischer als auch aus individueller Sicht hochrelevant.	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Angst vor einem Progress und den direkten wie indirekten Folgen (Therapieumstellung) stellt ebenfalls eine erhebliche Belastung dar, die sich über die mentalen Komponenten direkt auf die Lebensqualität insgesamt auswirkt (3). Diese Belastung kann durch einen möglichst langen bestehenden Befund der Progressfreiheit abgemildert werden. **Vorgeschlagene Änderung:** Aus den oben genannten Gründen sollte das rPFS als patientenrelevanter Endpunkt in der Bewertung zu Olaparib anerkannt und bei der Ableitung des Nutzens/Zusatznutzens berücksichtigt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

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

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Olaparib (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6342/2023_01_15_Nutzenbewertung-IQWIG_Olaparib-D-900.pdf
2. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). European Journal of Cancer. 2009;45(2):228-47.
3. Deimling GT, Bowman KF, Sterns S, Wagner LJ, Kahana B. Cancer-related health worries and psychological distress among older adult, long-term cancer survivors. Psychooncology. 2006;15(4):306-20.

5.8 Stellungnahme der Novartis Radiopharmaceuticals GmbH

Datum	08. Mai 2023
Stellungnahme zu	Olaparib/Lynparza in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. Vorgangsnummer 2023-01-15-D-900 Dossierbewertung Olaparib (Prostatakarzinom). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Projekt: A23-03. Version: 1.0. Stand: 12.04.2023. IQWiG-Berichte – Nr. 1537
Stellungnahme von	Novartis Radiopharmaceuticals GmbH Roonstr. 25 90429 Nürnberg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Radiopharmaceuticals GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Novartis Radiopharmaceuticals GmbH hat mit (^{177}Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan (Pluvicto®) seit Januar 2023 ein hochwirksames Präparat im Anwendungsgebiet des mCRPC auf dem Markt und nimmt nachfolgend als betroffener pharmazeutischer Unternehmer zur Nutzenbewertung des IQWiG für Olaparib [1] Stellung.	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
Gegenstand der frühen Nutzenbewertung des Wirkstoffs Olaparib (in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon) ist das neue Anwendungsgebiet „für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist“. Zu spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung des IQWiG zu Olaparib [1] wird im nächsten Abschnitt Stellung genommen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Radiopharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Zusammenfassend leitet das IQWiG für Patienten < 65 Jahre mit unvorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Olaparib + Abirateron + P gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab [1]. Für Patienten ≥ 65 Jahre hingegen spricht sich das IQWiG für einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus [1]. Vorgeschlagene Änderung: Aus Sicht von Novartis Radiopharmaceuticals erscheint die nach Alter aufgeteilte Ableitung des Zusatznutzens für Fragestellung 1 nicht ausreichend begründet: Aus insgesamt 11 vom pharmazeutischen Unternehmer für die eingeschlossene Studie PROpel berücksichtigten Subgruppenmerkmalen wurden vom IQWiG lediglich 2 ohne weitere Begründung herangezogen. Eine Begründung für das Heranziehen bzw. Nicht-Heranziehen von bestimmten Subgruppenmerkmalen sollte in der Nutzenbewertung erfolgen.	*Endpunktübergreifende Betrachtung* In den Subgruppenanalysen zu dem Merkmal „BRCA-Mutationsstatus“ (BRCA-mutiert vs. BRCA-Wildtyp) zeigten sich für die Endpunkte Gesamtüberleben, symptomatische skelettbezogene Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels FACT-P) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) jeweils deutlich unterschiedliche Effekte in Abhängigkeit des BRCA-Mutationsstatus. Diese Effektmodifikation zum Merkmal „BRCA-Mutationsstatus“ tritt somit konsistent in mehreren für die vorliegende Bewertung relevanten Endpunkten auf. Der G-BA hält es vor diesen Hintergründen für sachgerecht, anhand der aufgetretenen Effektmodifikation bezüglich des Merkmals „BRCA-Mutationsstatus“ eine separate Bewertung des Zusatznutzens für Patienten mit BRCA-Mutation und ohne BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp) vorzunehmen.

Literaturverzeichnis

1. Nutzenbewertung des IQWiG zu Olaparib (Prostatakarzinom). Projekt: A23-03. 2023. [zuletzt abgerufen online unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6342/2023_01_15_Nutzenbewertung-IQWIG_Olaparib-D-900.pdf am 20.04.2023]

5.9 Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH

Datum	08.05.2023
Stellungnahme zu	Olaparib/Lynparza
Stellungnahme von	Astellas Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Astellas Pharma GmbH nimmt zu der am 17. April 2023 veröffentlichten Nutzenbewertung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu dem Wirkstoff Olaparib (Lynparza) in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung.	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.51ff	Anmerkung: **Fehlende Nachvollziehbarkeit der Subgruppenanalysen** In Kapitel I 3.2.4 beschreibt das IQWiG die Ergebnisse zu Subgruppenanalysen der PROpel Studie. Hierbei bezieht sich das IQWiG ausschließlich auf die Ergebnisse zu den Subgruppen Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre) und Metastasen zu Studienbeginn (nur Knochen / viszeral / andere). Hierbei bleibt unklar, warum das IQWiG gerade die Ergebnisse dieser beiden Subgruppen als relevant erachtet und weitere Subgruppen unberücksichtigt lässt. Sein Vorgehen begründet das IQWiG nicht und es ist daher nicht nachvollziehbar. Weiterhin beschreibt das IQWiG auf Seite I.55f, dass die Kategorien „viszerale Metastasen“ und „andere Metastasen“ für die Endpunkte FACT-P und schwere UEs zusammengefasst wurden. Die Begründung des IQWiG („Homogenität und inhaltliche Überlegungen“) ist nicht nachvollziehbar und bedarf einer Erklärung. Bei der Subgruppenanalyse zu Metastasen zu Studienbeginn handelt es sich um a priori spezifizierte Kategorien. Eine post-hoc durchgeführte	*Endpunktübergreifende Betrachtung* In den Subgruppenanalysen zu dem Merkmal „BRCA-Mutationsstatus“ (BRCA-mutiert vs. BRCA-Wildtyp) zeigten sich für die Endpunkte Gesamtüberleben, symptomatische skelettbezogene Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels FACT-P) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) jeweils deutlich unterschiedliche Effekte in Abhängigkeit des BRCA-Mutationsstatus. Diese Effektmodifikation zum Merkmal „BRCA-Mutationsstatus“ tritt somit konsistent in mehreren für die vorliegende Bewertung relevanten Endpunkten auf. Der G-BA hält es vor diesen Hintergründen für sachgerecht, anhand der aufgetretenen Effektmodifikation bezüglich des Merkmals „BRCA-Mutationsstatus“ eine separate Bewertung des Zusatznutzens für Patienten mit BRCA-Mutation und ohne BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp) vorzunehmen.

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusammenlegung ohne ausreichende Begründung ist nicht sachgemäß. Insgesamt ist die Bewertung der vorliegenden Subgruppenanalysen durch das IQWiG nicht ausreichend transparent und wissenschaftlich nicht nachvollziehbar. Vorgeschlagene Änderung: Die Subgruppenanalysen zu „Metastasen zu Studienbeginn“ sollten in ihrer a priori definierten Form betrachtet werden. Weiterhin sollte der Effekt der Subgruppenanalysen auf den Zusatznutzen wissenschaftlich transparent und nachvollziehbar begründet werden.	

Literaturverzeichnis

Nicht zutreffend

5.10 Stellungnahme der DGHO, DGU

Datum	8. Mai 2023
Stellungnahme zu	Olaparib (Lynparza)
Stellungnahme von	*DGHO, DGU*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

<table>
<tr><th>Allgemeine Anmerkung</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td>

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Olaparib ist ein weiteres Verfahren zu diesem Arzneimittel beim metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC). Olaparib ist zugelassen in Kombination mit Abirateron (und Prednison/Prednisolon) für Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist. Der G-BA hat zwei Subpopulationen gebildet. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Vorschlägen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

<table>
<tr><th colspan="2">G-BA</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="3">IQWiG</th></tr>
<tr><th>Subgruppen</th><th>ZVT</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th><th>Subgruppen</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th></tr>
</table>

</td><td>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

un-vorbehandelt	Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Abirateron, Enzalutamid)	beträchtlich	Hinweis	< 65 Jahre	gering	Anhaltspunkt
				≥ 65 Jahre	geringer	Anhaltspunkt
vorbehandelt	Patienten-individuelle Therapie (Abirateron, Enzalutamid, Olaparib)	beträchtlich	Hinweis		nicht belegt	

Unsere Anmerkungen sind:

- Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht den aktuellen Leitlinien.
- Die von der EMA festgelegte Zulassungsbedingung „Chemotherapie nicht indiziert“ war kein Einschlusskriterium der Zulassungsstudie. Das führt zu einer Unschärfe bei Übertragung der Studienergebnisse auf die Versorgung. Zudem gibt es nur wenige Daten zu vorbehandelten Patienten.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Basis der frühen Nutzenbewertung ist PROpel, eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit 796 Patienten zum Vergleich von Abirateron + Olaparib gegenüber Abirateron + Placebo. Ebenfalls stehen Daten aus der vorhergehenden, randomisierten, ebenfalls Placebo-kontrollierten Phase-II-Studie „Studie 8“ zur Verfügung (n=142). • In PROpel führte Abirateron + Olaparib gegenüber Abirateron + Placebo zur statistisch signifikanten Verlängerung des radiologischen progressionsfreien Überlebens, nicht zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Das entspricht auch den Ergebnissen der Studie 8. • In Subpopulationen wie Patienten mit asymptomatischem / mild symptomatischem Verlauf und vor allem bei Patienten mit BRCAmut Prostatakarzinom wurde auch die Gesamtüberlebenszeit verlängert. • Die Nebenwirkungen von Olaparib entsprachen dem bekannten Profil. • Die im IQWiG Bericht identifizierte Effektmodifikation durch das Alter (</≥65 Jahre) in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit ist unklar. Der Effekt zeigt sich nicht beim primären Endpunkt, dem radiologischen progressionsfreien Überleben.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Olaparib den Grad 2 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). Die Kombination von Abirateron mit Olaparib verlängert bei Patienten mit BRCAmut Prostatakarzinom die Gesamtüberlebenszeit. Das radiologische progressionsfreie Überleben wird auch bei Patienten ohne nachgewiesene BRCA- bzw. HRR-Mutation verlängert.	
2. Einleitung Prostatakrebs ist der häufigste Krebs des Mannes, für das Jahr 2022 wurden etwa 70.000 Neuerkrankungsfälle bei Männern in Deutschland prognostiziert. Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter liegt bei 71 Jahren [1]. Der interindividuelle Verlauf der Erkrankung ist sehr variabel. Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen Krankheitsbildern ohne Beeinträchtigung von Lebenserwartung und –qualität bis zu akuten Verläufen mit früher, vor allem ossärer Metastasierung. In fast allen Stadien der Erkrankung stehen heute verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung. Die Auswahl orientiert sich an individuellen Risikofaktoren, Komorbidität und den Präferenzen des Patienten. In lokal begrenzten Stadien ist der Therapieanspruch kurativ, in fortgeschrittenen Stadien palliativ mit dem Ziel der Lebensverlängerung bei guter Lebensqualität.	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom hat sich in den letzten Jahren grundlegend gewandelt. Vor allem die Einführung neuer Arzneimittel zur systemischen Therapie hat in den verschiedenen Krankheitsstadien zu einer Verlängerung der Überlebenszeit geführt.	
3. Stand des Wissens Prostatakarzinomzellen exprimieren Androgenrezeptoren und sind regelhaft hormonsensitiv. Im fortgeschrittenen Stadium bildet sich unter Androgendeprivationstherapie zunehmend eine Kastrationsresistenz. Die Therapie des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms hat sich in den letzten Jahren grundlegend geändert [2-4]. Das Vorgehen hängt wesentlich vom Leidensdruck, der Dynamik der Erkrankung, der Komorbidität und der Vortherapie ab. Bei Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht indiziert ist, ist eine Differenzierung zwischen „nicht indiziert aufgrund der Grundkrankheit“ und „nicht indiziert aufgrund von Kontraindikationen“ erforderlich. Empfohlen wird eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von: - Abwartendes Verhalten mit Fortsetzung der hormonablativen Therapie - Abirateron	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- Enzalutamid - Olaparib bei Nachweis einer BRCA1/2-Mutation - ^{223}Radium - ^{177}Lutetium-PSMA-617, wenn verfügbar. ^{223}Radium und ^{177}Lutetium-PSMA sind insbesondere bei Patienten eine Option, für die eine Chemotherapie aufgrund von Kontraindikationen nicht möglich ist. Ergänzend werden symptomatische, supportive (Best Supportive Care, BSC) und osteoprotektive Maßnahmen empfohlen. PARP-Inhibitoren wurden zuerst beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom, dann auch beim fortgeschrittenen Mamma-, Pankreas- oder Prostatakarzinom bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit Nachweis von BRCA1/2-Mutationen zugelassen. Die Biologie der BRCA-mutierten Tumorzelle bietet einen Ansatz für gezielte Therapie mit Inhibitoren der Poly(ADP-ribose) Polymerasen (PARP). Nachfolgende Analysen bei verschiedenen Entitäten zeigten auch Wirksamkeit bei Pat. ohne Nachweis von BRCA1/2-Mutationen oder anderen Defekten der homologen Rekombination. U. a. zeigte sich in einer Phase-II-Studie Wirksamkeit beim mCRPC in Kombination mit Abirateron [5, 6].	

Daten randomisierter Studien zu Olaparib in Kombination mit Abirateron beim mCRPC sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Olaparib + Abirateron beim metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom

Studie	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	RR[2]	rPFÜ[3] (HR[4])	ÜLZ[5] (HR[4])
PROpel [7], Dossier	mCRPC, alle	Abirateron + Placebo	Abirateron + Olaparib	796	48,1 vs 58,4	16,4 vs 25,0[7] 0,67[8] p < 0,0001	n. e. vs n. e. 0,83 n. s.
	mCRPC, asymptomatisch oder mild symptomat	Abirateron + Placebo	Abirateron + Olaparib	560		19,1 vs 29,1 0,62 p <	n. e. vs n. e. 0,73 p =

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	isch					**0,001**	**0,0314**	
PROpel [7], Dossier	**mCRPC, BRCAmut**	**Abirateron + Placebo**	**Abirateron + Olaparib**	**85**			**23,0 vs n. e. 0,29 [0,14 – 0,45]**	
	mCRPC, HRRmut	**Abirateron + Placebo**	**Abirateron + Olaparib**	**226**			**28,5 vs n. e. 0,66 [0,45 – 0,95]**	
	mCRPC, BRCAwt	**Abirateron + Placeb**	**Abirateron + Olapari**	**693**			**38,0 vs 39,6 0,91**	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

		o	**b**				**[0,73 – 1,13]**
Studie 8 [5,6]	**mCRPC, nach Docetaxel**	**Abiraterone + Placebo**	**Abirateron + Olaparib**	**142**	**31,6 vs 27,3**	**8,2 vs 13,8[7] 0,65[8] p = 0,034**	**20,9 vs 23,3 0,89 n. s.**

[1] N - Anzahl Patienten; [2] RR – radiologisches Ansprechen in %; [3] rPFÜ – radiologisches, progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; [4] HR - Hazard Ratio; [5] ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; [6] PSMA+ PET - PSMA positives PET, keine diskordante PSMA-Expression; NHA - Z. n. Therapie mit einer neuen hormonellen Substanz; Taxan – Docetaxel und/oder Cabazitaxel; [7] **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; [8] **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie;

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Auf der Basis dieser Daten wurde Olaparib in Kombination mit Abirateron im Dezember 2022 durch die EMA zugelassen. Das Oncologic Drugs Advisory Committee (ODAC) der FDA hat am 28.April 2023 eine Zulassung nur für Patienten mit BRCAmut mCRPC empfohlen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Olaparib **4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)** Der G-BA hat für nicht-vorbehandelte Patienten eine systemische, antineoplastische Therapie nach ärztlicher Maßgabe als ZVT festgelegt, namentlich mit Abirateron oder Enzalutamid. Das entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften, zusätzlich ist Olaparib bei Patienten mit BRCAmut mCRPC als Vergleichstherapie geeignet. Für die Subgruppe vorbehandelter Patienten wurde eine Patienten-individuelle Therapie mit Abirateron, Cabazitaxel oder Enzalutamid als ZVT festgelegt. Diese Subgruppe ist nicht in der Zulassungsstudie abgebildet.	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
	4. 2. Studien Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist PROpel, eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. In der PROPEL-Studie war eine	a) <u>Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben</u>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorbehandlung zusätzlich zur ADT entsprechend der Einschlusskriterien nur in geringem Umfang möglich. Ca. 22 % der Patienten erhielten Docetaxel in der metastasierten, hormonsensitiven Situation. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [7]. Darüber hinaus liegen Daten der sog. Studie 8 (NCT01972217) vor. Voraussetzung für den Studieneinschluss war eine Vortherapie mit Docetaxel. Patienten wurden randomisiert zwischen Abirateron + Olaparib vs Abirateron + Placebo [5, 6].	Für die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom ohne Vorbehandlung liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, kontrollierten Studie PROpel vor. In der Studie PROpel wurde Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon gegenüber Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon verglichen. Die Bewertung basiert auf dem 3. Datenschnitt der Studie PROpel vom 12. Oktober 2022, der von der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) gefordert worden war. In den Subgruppenanalysen zu dem Merkmal „BRCA-Mutationsstatus“ für die Endpunkte Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zeigten sich jeweils deutlich unterschiedliche Effekte in Abhängigkeit vom BRCA-Mutationsstatus. Diese Effektmodifikation zum Merkmal „BRCA-Mutationsstatus“ tritt somit konsistent in mehreren für die vorliegende Bewertung relevanten Endpunkten auf. Aufgrund dieser Effektmodifikation wird eine separate Bewertung des Zusatznutzens für Patienten mit BRCA-Mutation und Patienten ohne BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp) vorgenommen:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		b) <u>Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben</u> Für die Behandlung erwachsener Männer mit vorbehandeltem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, legt der pharmazeutischen Unternehmer keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor.
	4. 3. Endpunkte **4. 3. 1. Überlebenszeit** Die Gesamtüberlebenszeit ist einer der wichtigsten Parameter bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. In der Gesamtstudie fand sich zum Datenschnitt in PROpel keine statistisch signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. In	<u>Mortalität</u> Das Gesamtüberleben war in der Studie PROpel definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache, unabhängig davon, ob der Patient zum Zeitpunkt des Todes die ihm in der Studie zugeordnete Therapie abgebrochen hat oder bereits eine nachfolgende Krebstherapie erhielt. Für diesen Endpunkt zeigt sich in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patienten mit BRCA-Mutation zeigt sich im Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib in

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	aktuell vorgestellten Daten lag das mediane Überleben in der ITT-Kohorte (nicht Biomarker selektioniert) bei 42,1 Monaten mit der Kombinationstherapie Abirateron/Olaparib und 34,7 Monaten mit der Abirateron-Monotherapie (HR 0,81; 95%KI 0,67-1,0) [8] In der Gruppe der asymptomatischen oder mild symptomatischen Patienten wurde die Überlebenszeit signifikant verlängert mit einer Hazard Ratio von 0,73.	Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon gegenüber Abirateron und Prednison oder Prednisolon. Diesbezüglich wird das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben als eine sehr deutliche Verbesserung bewertet. Für Patienten ohne BRCA-Mutation zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.
	4. 3. 2. Morbidität **4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate** In PROpel war das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFÜ) der primäre Endpunkt. Der Endpunkt rPFÜ entspricht dem allgemein anerkannten Vorgehen in Studien beim mCRPC. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib mit einem Unterschied im rPFÜ von 8,6 Monaten in der Gesamtpopulation und von 10 Monaten in der Gruppe der Patienten mit asymptomatischer oder mild symptomatischer Erkrankung. Die Ansprechrate lag mit 58,4% um absolut 10% höher als im Kontrollarm.	*Progressionsfreies Überleben* Das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFS) wurde in der Studie PROpel operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt eines der folgenden Ereignisse: radiologisch festgestellte Progression nach Einschätzung der Prüfärzt:innen bzw. des BICR oder Tod aus jeglichen Gründen (bei fehlender Progression), unabhängig davon, ob der Patient die Studienmedikation abbrach oder vor Progression eine andere Antitumortherapie erhielt. Die radiologische Progression wurde über die RECIST 1.1 für das Weichteilgewebe und die PCWG-3 für metastatische Knochenläsionen erhoben. Die Erhebung erfolgte dabei durch die Prüfärztin oder den Prüfarzt bzw. auf der Grundlage einer verblindeten, unabhängigen und zentralen Bewertung (BICR).

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Unter Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon ist das rPFS im Vergleich zu Abirateron in Kombination Prednison oder Prednisolon in der Gesamtpopulation statistisch signifikant verlängert. Bei dem vorliegenden Endpunkt rPFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach RECIST- sowie PCWG3-Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome In PROpel wurden Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome mittels der validierten Instrumente FACT-P, BPI-SF und EQ-5D VAS erhoben. In allen drei Instrumenten zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen. Die publizierten Daten der Studie 8 zeigen ebenfalls keine Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen [6].	<u>Morbidität</u> *Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) und Schmerzintensität (BPI-SF Items 3-6)* Für die Endpunkte stärkster Schmerz, erhoben mittels BPI-SF Item 3, sowie Schmerzintensität, erhoben mittels BPI-SF Items 3-6, zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. *Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g)* Der Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz wurde erhoben mittels des BPI-SF Items 9a-g und operationalisiert als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung bei einer Zunahme um ≥1,5 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn. Für Patienten mit BRCA-Mutation zeigt sich im vorliegenden Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied, der einen relevanten Vorteil von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon gegenüber Abirateron und Prednison oder Prednisolon aufzeigt. Für Patienten ohne BRCA-Mutation zeigt

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)* Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D, liegen keine verwertbaren Daten vor, da der Anteil an Patienten, die zu Tag 1 zensiert und damit in der Analyse nicht berücksichtigt wurden, >30% beträgt. <u>Lebensqualität</u> *FACT-P* Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie PROpel mittels FACT-P erhoben operationalisiert als die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung bei einer Abnahme um ≥23,4 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn. Der FACT-P-Fragebogen setzt sich aus dem tumorerkrankungsübergreifenden Fragebogen (FACT-G) sowie einer prostatakarzinomspezifischen Subskala (PCS) zusammen. Der FACT-G-Fragebogen besteht wiederum aus den vier Subskalen körperliches Wohlbefinden, soziales/familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden und funktionales Wohlbefinden.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		In die Bewertung des Zusatznutzens fließt ausschließlich der Gesamtscore des FACT-P-Fragebogens ein, da dieser die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten umfassend betrachtet. Die einzelnen Subskalen des FACT-P werden daher nur ergänzend dargestellt. Für Patienten mit BRCA-Mutation zeigt sich ein deutlicher Vorteil von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon gegenüber Abirateron und Prednison oder Prednisolon. Für Patienten ohne BRCA-Mutation zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, wodurch für diese Patientengruppe weder Vor- noch Nachteile vorliegen.
	4. 3. 3. Nebenwirkungen In PROpel lag die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 bei 47,2% im Olaparib- und bei 38,4% im Placebo-Arm. Häufigste schwere Nebenwirkungen, die häufiger unter Olaparib auftraten, waren Anämie (15,1%), Herzinsuffizienz (1%) und venöse Thrombembolien (7,3%). Bei 6,5% der Patienten traten Lungenembolien auf, verglichen mit 1,8% im Placebo-Arm. Die	<u>Nebenwirkungen</u> *SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche wegen UEs* Für den Endpunkt schwerwiegende UEs zeigt sich in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patienten mit BRCA-Mutation zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, wohingegen sich ein statistisch

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nebenwirkungen von Olaparib entsprachen dem bekannten Profil. Unklar ist eine erhöhte Rate an Lungenembolien (6,5 vs 1,8%). Allerdings ist zu berücksichtigen, dass 15% der Betroffenen bereits in der Vorgeschichte ein thromboembolisches Ereignis hatten, während im Kontrollarm keiner der Patienten eine entsprechende Anamnese aufwies. Auf Basis der publizierten Daten lag die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen bei 13,8% im Olaparib- versus 7,8% im Placebo-Arm. In der Studie 8 lag die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 bei 54% im Olaparib- und bei 28% im Placebo-Arm. Auch hier war die Rate kardiovaskulärer Ereignisse im Olaparib-Arm erhöht.	signifikanter Nachteil von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon im Vergleich zu Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon bei Patienten ohne BRCA-Mutation zeigt. Für die Endpunkte schwere UEs und Therapieabbrüche wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon gegenüber Abirateron in Kombination Prednison oder Prednisolon in der Gesamtpopulation. *Spezifische UEs* Im Detail zeigen sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil vom Olaparib in Kombination Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon bezüglich der Diarrhö (PT, UEs), Übelkeit (PT, UEs), Appetit vermindert (PT, UEs), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs), Lungenembolie (PT, schwere UEs) und Anämie (PT, schwere UEs) in der Gesamtpopulation. Zusammenfassend zeigen sich bei den Nebenwirkungen für Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon Nachteile durch die Zunahme von schweren UEs sowie von Therapieabbrüchen wegen UEs in der Gesamtpopulation. Bei

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Patienten ohne BRCA-Mutation liegt zudem ein Nachteil aufgrund der Zunahme von SUEs vor. Im Detail zeigen sich in der Gesamtpopulation bei den spezifischen UE negative Effekte von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon gegenüber Abirateron in Kombination Prednison oder Prednisolon.
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Eine Methodik für den primären Studienendpunkt „radiologisches progressionsfreies Überleben“ steht nicht zur Verfügung. Beim Alter wird eine Effektmodifikation für Patienten < ≥65 Jahre in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit identifiziert. Der Effekt zeigt sich nicht beim primären Endpunkt, dem radiologischen progressionsfreien Überleben. Der IQWiG-Bericht wurde ohne Beteiligung von Patienten erstellt.	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Olaparib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [9]. ESMO-MCBS v1.1 Olaparib: 2	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
	6. Ausmaß des Zusatznutzens Mit der Kombination von Olaparib mit Abirateron steht die erste Kombinationstherapie für die Erstlinientherapie des mCRPC zur Verfügung. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind insbesondere diese Aspekte zu diskutieren:	<u>Gesamtbewertung</u> a) <u>Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben</u>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Subpopulationen - Identifikation der geeigneten Patienten</u> In der Gesamtpopulation der Zulassungsstudie führte die Kombination von Abirateron + Olaparib zu einer signifikanten und klinischen relevanten Verlängerung des radiologischen progressionsfreien Überlebens, nicht zur statistisch signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Das entspricht den Daten der vorher durchgeführten Studie 8, die zu fast identischen Ansprechraten und zur signifikanten Verlängerung des radiologischen progressionsfreien Überlebens, aber nicht der Gesamtüberlebenszeit führte. Die Gesamtüberlebenszeit wurde in Subpopulationen verlängert: - Asymptomatische oder mild symptomatische Patienten - Patienten mit BRCAmut Am beeindruckendsten sind die Ergebnisse in der genetisch definierten Population der Patienten mit BRCA1/2-Mutation. Eine Hazard Ratio <0,3 ist eine Seltenheit in Studien bei neuen	Für die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom ohne Vorbehandlung liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, kontrollierten Studie PROpel vor. In der Studie PROpel wurde Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon gegenüber Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon verglichen. Die Bewertung basiert auf dem 3. Datenschnitt der Studie PROpel vom 12. Oktober 2022, der von der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) gefordert worden war. In den Subgruppenanalysen zu dem Merkmal „BRCA-Mutationsstatus“ für die Endpunkte Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zeigten sich jeweils deutlich unterschiedliche Effekte in Abhängigkeit vom BRCA-Mutationsstatus. Diese Effektmodifikation zum Merkmal „BRCA-Mutationsstatus“ tritt somit konsistent in mehreren für die vorliegende Bewertung relevanten Endpunkten auf. Aufgrund dieser Effektmodifikation wird eine separate Bewertung des Zusatznutzens für Patienten mit BRCA-Mutation und Patienten ohne BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp) vorgenommen:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Arzneimitteln in der Onkologie und fast schon ein dramatischer Effekt. Diese Beobachtung ist Grundlage der aktuellen Diskussion in der FDA. Für die USA ist die Kombination Abirateron + Olaparib bisher nicht zugelassen, empfohlen wird eine Zulassung nur für Patienten mit BRCA1/2 Mutationen. Die vom IQWiG identifizierte Effektmodifikation für Patienten < ≥65 Jahre ist interessant. Eine biologische Rationale für genau diese Altersgrenze gibt es nicht. Dieser Effekt zeigt sich nicht beim radiologischen progressionsfreien Überleben, so dass ein direkter Zusammenhang mit Abirateron/Olaparib fraglich ist. Hier sind mehr Ereignisse und weitere Analysen zu den möglichen Ursachen für eine belastbare Aussage erforderlich. Nebenwirkungen Die Nebenwirkungen von Olaparib in dieser Kombination entsprechen dem bekannten Profil, im Vordergrund steht die	a1) Erwachsene mit BRCA-Mutation Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben bei Patienten mit BRCA-Mutation wird als eine sehr deutliche Verbesserung bewertet. In der Kategorie Morbidität ergeben sich für die Behandlung mit Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon unter Betrachtung der Endpunkte Beeinträchtigung durch Schmerz (erhoben mittels BPI-SF Item 9a-g) sowie symptomatische skelettbezogene Ereignisse (SSRE) deutliche Vorteile für Patienten mit BRCA-Mutation. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels FACT-P) ergeben sich deutliche Vorteile für Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon bei BRCA-mutierten Patienten. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lassen sich für Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon gegenüber mit Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon in der Gesamtpopulation Nachteile insbesondere bei den schweren UEs, Therapieabbrüchen aufgrund von UE und im Detail bei spezifischen UEs feststellen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anämie. Diese hat keinen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten. Unklar ist die höhere Rate von Lungenembolien im Vergleich zur Kontrolle. Thrombembolische Komplikationen sind eine der möglichen Paraneoplasien bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom, ebenso bei älteren Patienten und bei Patienten mit eingeschränkter Mobilität. Hier sind weitere Untersuchungen und ggf. auch Strategien zur Prophylaxe erforderlich. Die Kombination von Abirateron mit Olaparib verlängert das radiologische progressionsfreie Überleben. Der Effekt ist besonders ausprägt bei Patienten mit BRCA1/2 Mutationen und führt hier auch zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Die Verlängerung der radiologischen progressionsfreien Überlebenszeit zeigt sich auch bei Patienten ohne nachgewiesene BRCA- bzw. HRR-Mutation. Das entspricht auch den Daten der aktuell vorgestellten TALAPRO-2-	In der Gesamtschau zeigen sich Vorteile in der Mortalität, der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Demgegenüber stehen Nachteile in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen. In der Abwägung wird ein beträchtlicher Zusatznutzen von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon gegenüber Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon für Patienten mit unvorbehandeltem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit BRCA-Mutation festgestellt. a2) <u>Erwachsene ohne BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp)</u> Bei Patienten ohne BRCA-Mutation ergibt sich in der Endpunktkategorie Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich in den Endpunkten symptomatische skelettbezogene Ereignisse sowie Schmerz (erhoben mittels BPI-SF) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die vorgelegten Daten zum Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) sind nicht geeignet. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich in der Gesamtpopulation Nachteile insbesondere bei den schweren UEs, Therapieabbrüchen aufgrund von UE und im Detail bei spezifischen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studie zum Vergleich von Enzalutamid + Talazoparib versus Enzalutamid [10].	UEs. Weiterhin zeigen sich bei Patienten ohne BRCA-Mutation Nachteile bei den SUEs. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse ergeben sich weder Vor- noch Nachteile in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Demgegenüber stehen Nachteile in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen, insbesondere den SUEs. Das Ausmaß der negativen Effekte wird jedoch nicht derart gravierend eingeschätzt, als dass in der Gesamtbetrachtung die Ableitung eines „geringeren Nutzens“ gerechtfertigt wäre. Für Patienten mit unvorbehandeltem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom ohne BRCA-Mutation ist ein Zusatznutzen von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon gegenüber mit Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon daher nicht belegt. b) <u>Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Begründung: Für die Behandlung erwachsener Männer mit vorbehandeltem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, legt der pharmazeutischen Unternehmer keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor.

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: http://www.gekid.de
2. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Juli 2021. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLl_S3_Prostatakarzinom_2021-10.pdf
3. Bokemeyer C et al., Prostatakarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/prostatakarzinom/@@view/html/index.html
4. Fizazi K, Gillessen S: Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents. Ann Oncol Mar 21, 2023. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.02.015
5. Clarke N, Wiechno PJ, Alekseev B et al.: Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol 19:975-986, 2018. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30365-6
6. Saad F, Thiery-Vuillemin A, Wiechno P et al.: Patient-reported outcomes with olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. Lancet Oncol 23:1297-1307, 2022. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00498-3
7. Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A et al.: Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. NEJM Evid 2022; 1(9). Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer | NEJM Evidence
8. Program Guide – ASCO Meeting Program Guide
9. ESMO-MCBS Scorecards | ESMO
10. Program Guide – ASCO Meeting Program Guide

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

Mündliche Anhörung

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

hier: Olaparib

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 22. Mai 2023
von 11:00 Uhr bis 12:00 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Astra Zeneca GmbH:**

Frau von Bandemer

Frau Fimm

Frau Specht

Herr Heisser

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU):**

Herr Prof. Dr. Grimm

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Frau Prof. Dr. von Amsberg

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bayer Vital GmbH:**

Frau Dr. Burkhardt

Frau Beinhauer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Frau Wortmann

Frau Dr. Heymann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Dr. Gerstner

Frau Dr. Dr. Dach

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Kiesel

Frau Rämsch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Herr Dr. Hubbe

Herr Kullack

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Radiopharmaceuticals:**

Frau Dr. Langhorst

Herr Dr. Krüger

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Astellas Pharma GmbH:**

Herr Renninger

Frau Vogel

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

Frau Dr. Behring: Ich wünsche Ihnen allen einen wunderbaren Montagmorgen. Sie sind in der Anhörung zu Olaparib, bei uns mittlerweile ein altbekannter Wirkstoff. Mein Name ist Antje Behring, ich leite die Abteilung Arzneimittel. Ich vertrete heute Herrn Hecken. In seinem Auftrag führe ich Sie durch diese Anhörung. Es wird Wortprotokoll geführt, das heißt, alles, was Sie heute sagen und was gefragt und beantwortet wird, geht in die Würdigung zu der Dossierbewertung ein. Das ist also nicht ungehört.

Wie schon gesagt, es geht um den Wirkstoff Olaparib. Ich sage das Indikationsgebiet dazu, weil Olaparib für verschiedene Indikationen bereits zugelassen ist. Heute geht es um die Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist. So lautet das derzeitige Anwendungsgebiet. Zu diesem Dossier oder zu dieser Nutzenbewertung haben diverse Fachgesellschaften und Unternehmen Stellung genommen; ich lese kurz vor, wer das war. Der betroffene pharmazeutische Unternehmer, nämlich AstraZeneca, hat natürlich Stellung genommen. Weitere pharmazeutische Unternehmer sind Astellas, Bayer Vital, Janssen-Cilag, Lilly, MSD, Novartis und Pfizer. Von den Fachgesellschaften waren es die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie sowie die Deutsche Gesellschaft für Urologie. Von den Verbänden war es der vfa.

Heute anwesend in der mündlichen Anhörung – ich lese die angemeldeten Teilnehmer vor, die eine Offenlegungserklärung abgegeben haben und somit den Zugangslink erhalten haben – sind für die Firma AstraZeneca Frau von Bandemer, Frau Fimm, Frau Specht und Herr Heisser, für die Deutsche Gesellschaft für Urologie Herr Professor Dr. Grimm, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann und Frau Professor Dr. von Amsberg, von Bayer Vital Frau Dr. Burkhardt und Frau Beinhauer, für Janssen-Cilag Frau Wortmann und Frau Dr. Heymann, für MSD Frau Dr. Gerstner und Frau Dr. Dr. Dach, von Lilly Herr Dr. Kiesel und Frau Rämsch, von Pfizer Herr Dr. Hubbe und Herr Kullack, von Novartis Frau Dr. Langhorst und Herr Dr. Krüger, von Astellas Herr Renninger und Frau Vogel sowie für den vfa Herr Dr. Rasch.

Dann möchte ich jetzt gerne an den pharmazeutischen Unternehmer übergeben. Wer übernimmt hier die Einführung? – Frau Specht, bitte.

Frau Specht (AstraZeneca): Vielen Dank, Frau Dr. Behring. – Guten Tag, sehr geehrtes Gremium, sehr geehrte Damen und Herren! Bevor wir weiter fortfahren, möchte ich gerne das Team vorstellen, mit dem ich heute hier bin. Das sind Frau von Bandemer und Frau Fimm aus dem Bereich Medizin bei AstraZeneca. Herr Heisser und ich sind aus dem Bereich Marktzugang.

Wie Frau Dr. Behring bereits gesagt hat: Olaparib ist hier im G-BA, aber auch bei den Ärztinnen und Ärzten ein bekannter Wirkstoff. Er ist bereits seit acht Jahren zugelassen. Erst vor Kurzem wurde hier im Gremium über Olaparib in den Indikationen Mammakarzinom und Ovarialkarzinom diskutiert. Wir sprechen heute, wie angekündigt, über Olaparib in der Indikationserweiterung beim Prostatakarzinom. Ich werde in meinen folgenden Ausführungen auf zwei Themenkomplexe eingehen. Das ist zum einen das neue Anwendungsgebiet und der ungedeckte medizinische Bedarf und zum anderen die Frage der Nutzenbewertung, die Datengrundlage und auch die Daten im Detail.

Zunächst möchte ich gerne zum Anwendungsgebiet ausführen. Olaparib ist seit 2020 beim Prostatakarzinom zugelassen, dort im metastasierten kastrationsresistenten Setting, kurz mCRPC, und zwar bei Patienten, bei denen nach einer hormonellen Therapie eine Progression aufgetreten ist. Dort ist Olaparib nur für Patienten mit einer BRCA-Mutation zugelassen und

bereits etablierter Standard. Das hat der G-BA bestätigt, indem er Olaparib bei vorbehandelten Patienten als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie definiert hat.

In dem neuen Anwendungsgebiet, über das wir heute sprechen, ist Olaparib für Patienten indiziert, bei denen zum Zeitpunkt der Behandlung noch keine Indikation für eine Chemotherapie vorliegt, und dort für eine Kombination mit Abirateron. Das Besondere an der Kombination dieser beiden Wirkstoffe sind der synergistische Effekt und der neue Wirkmechanismus. Ich sage das ganz einfach: Abirateron macht die Zellen anfällig für eine Behandlung mit dem PARP-Inhibitor Olaparib. Olaparib wiederum kann die Wirkung von Abirateron verstärken. So können in dem vorliegenden Anwendungsgebiet die Patienten von der Behandlung profitieren, die eine BRCA-Mutation aufweisen, aber auch diejenigen, die keine BRCA-Mutation haben.

Ich möchte auf die Patienten im Anwendungsgebiet eingehen. Diese sind metastasiert und kastrationsresistent. Die relative Fünf-Jahres-Überlebensrate beträgt bei diesen Patienten 57 Prozent. Das ist vergleichsweise gering. Die meisten Metastasen, die hier auftreten, treten in den Knochen auf und können mit erheblichen Schmerzen verbunden sein. Ein Therapieanspruch in diesem Setting ist rein palliativ. Die Kastrationsresistenz bedeutet wiederum, dass der Tumor auf die alleinige Androgenentzugstherapie nicht mehr anspricht. Auch wenn in diesem Setting erfreulicherweise weitere Therapiemöglichkeiten entwickelt und auch zugelassen werden, sind die Behandlungsoptionen für bestimmte Patientengruppen durchaus limitiert. Somit stellt der neue Wirkmechanismus, bestehend aus Abirateron und Olaparib, eine neue, sehr wichtige Therapieoption dar, die mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens um mehr als sieben Monate einhergeht. Diese Wirksamkeit, aber auch die Sicherheit der Kombination Olaparib plus Abirateron wurden in der pivotalen Phase-III-Studie PROpel in einem breiten Patientenkollektiv eindrücklich gezeigt.

Wir kommen zur Nutzenbewertung. Basierend auf der Zulassung hat der G-BA zwei Subpopulationen gebildet und für diese jeweils eine eigene zweckmäßige Vergleichstherapie abgeleitet. Ganz vereinfacht gesagt handelt es sich bei der Fragestellung 1 um unvorbehandelte Patienten mit mCRPC, also um Erstlinienpatienten im mCRPC, bei der Fragestellung 2 um Patienten mit Vorbehandlung im mCRPC. Für die Fragestellung 2 liegen für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vor. Aus unserer Sicht wird der Zusatznutzen der Kombination aus Olaparib und Abirateron für die Fragestellung 1 beansprucht. Alle meine weiteren Ausführungen werden sich auf diese Fragestellung beziehen.

Ich möchte auf die Datengrundlage eingehen. Wir haben mit dem Dossier die Daten aus dem zweiten Datenschnitt der Studie eingereicht. Dieser Datenschnitt wurde vom IQWiG bewertet. Mit der Stellungnahme wurde unsererseits der dritte präspezifizierte Datenschnitt der Studie nachgereicht, und zwar die vollständigen Analysen dazu. Das ist für die Nutzenbewertung der relevante Datenschnitt. Insgesamt bestätigen die aktualisierten Ergebnisse die Ergebnisse aus dem zweiten Datenschnitt. Auf diese Ergebnisse möchte ich gerne detailliert eingehen. In Bezug auf das Gesamtüberleben sehen wir für die Kombination aus Olaparib und Abirateron eine Verlängerung im Median um 7,4 Monate. Das ist aus Patientensicht, aus klinischer Sicht eine eindrückliche und hochrelevante Verlängerung in diesem Setting. Wenn wir uns die Risikoreduktion anschauen – in dieser Situation ist es adäquat, sich das relative Risiko anzuschauen –, so sehen wir eine statistisch signifikante Risikoreduktion für die Gesamtpopulation um 15 Prozent. Das IQWiG hat in seinem Bericht eine differenzierte Zusatznutzenableitung bezüglich des Alters vorgenommen. Abgesehen davon, dass diese differenzierte Ableitung, basierend auf einer rein kalendarischen Altersgrenze, aus unserer Sicht nicht adäquat ist, so sehen wir diese Effektmodifikation in dem dritten Schnitt gar nicht mehr. Somit handelt es sich um keine nachhaltige Effektmodifikation.

Dennoch ist es angezeigt, sich klinisch relevante Subgruppen in dieser Studie anzuschauen. Wir haben für die Subgruppe der Patienten mit der mild symptomatischen und asymptomatischen Erkrankung Daten vorgelegt, darüber hinaus die Daten für die Subgruppe

der Patienten mit Mutationen in den homologen Rekombinationsgenen, die sogenannte HRR-Mutation. Dort sehen wir Ergebnisse, die im Einklang mit der Gesamtpopulation stehen. Besonders stark zum Tragen kommt der Effekt von Abirateron und Olaparib aber bei der Subgruppe der Patienten mit BRCA-Mutation. Dort haben wir eine statistisch signifikante Risikoreduktion bezüglich der Mortalität um 71 Prozent gesehen. Neben dem starken Vorteil im medianen Gesamtüberlegen sehen wir auch weitere Wirksamkeitsvorteile in der Gesamtpopulation. Das ist zum einen die 32-prozentige Risikoreduktion im Hinblick auf das radiologische PFS und auch die 72-prozentige Risikoreduktion im Hinblick auf die Rückenmarkskompression. Die Rückenmarkskompression ist eine Einzelkomponente des kombinierten Endpunkts skelettale Ereignisse. Auch wenn die Rückenmarkskompressionen nicht so häufig auftreten, zum Glück, so handelt es sich in jedem dieser Fälle um einen medizinischen Notfall. Aus Sicht des Patienten ist dieser Endpunkt also hochrelevant.

Ferner haben wir uns für die Gesamtpopulation die Zeit bis zur ersten Chemotherapie angeschaut. Auch diese ist unter Olaparib und Abirateron signifikant verlängert. In dem palliativen Setting des mCRPC handelt es sich bei der Verzögerung der Zeit bis zur ersten Chemotherapie um ein relevantes Therapieziel. Auch aus Sicht der Patienten ist das hochrelevant.

Wenn wir uns jetzt neben den Wirksamkeitsergebnissen noch die Sicherheitsergebnisse anschauen, so sehen wir im dritten Datenschnitt ein konsistentes Bild im Vergleich zum zweiten Datenschnitt. Natürlich ist es von großer Bedeutung, die Nebenwirkungen dieser Kombinationen zu kennen, um den sicheren Einsatz von Abirateron und Olaparib zu gewährleisten. Alle Nebenwirkungen sind in der Fachinformation ausführlich adressiert und mit Handlungsempfehlungen versehen. Die meisten Nebenwirkungen können durch Dosisreduktion oder Dosisunterbrechungen behoben werden.

Wenn wir uns nun die Lebensqualität in der Studie anschauen, so sehen wir zwischen den beiden Armen keine signifikanten Unterschiede. Man kann also sagen, dass die gute Lebensqualität, die zur Baseline vorherrschte, im Verlaufe der Studie unter der Kombination von Olaparib und Abirateron aufrechterhalten werden konnte. Das hat in dem vorliegenden Setting einen besonderen Stellenwert.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass, basierend auf den Ergebnissen des dritten Datenschnitts, eindrückliche klinische Wirksamkeitsvorteile für die Gesamtpopulation der unvorbehandelten Patienten vorliegen, insbesondere basierend auf dem OS-Vorteil von über sieben Monaten. Unter Berücksichtigung der gleichbleibenden gesundheitsbezogenen Lebensqualität, des bekannten Sicherheitsprofils und der Gesamtheit der Wirksamkeitsvorteile sehen wir eine nachhaltige und deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens. Aus unserer Sicht ist für Olaparib und Abirateron in der Fragestellung 1 der unvorbehandelten Patienten ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen abzuleiten. – Ich bedanke mich an dieser Stelle für Ihre Aufmerksamkeit und übergebe an Sie, Frau Dr. Behring.

Frau Dr. Behring: Vielen Dank, Frau Specht. – Sie haben gerade gesagt, Sie beschränken sich auf die unvorbehandelten Patienten. In der Studie war nicht eingeschränkt, wofür die Patienten geeignet waren oder nicht. Es geht um die Einschränkung in Ihrem Anwendungsgebiet: für Chemotherapie nicht geeignet. Die EMA hat es auf diese Population eingeschränkt. Nun geht unsere Frage an die Kliniker: Wie beurteilt ein Kliniker, ob ein Patient für eine Chemotherapie geeignet ist oder nicht, oder wie wählt ein behandelnder Arzt in diesem Fall aus – die Geeignetheit für Chemotherapie, ja oder nein –, ob Olaparib infrage kommt? – Herr Grimm, bitte.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Letztlich ist für uns so wie für die Patienten auch eine Chemotherapie eine Behandlung, die meistens mit mehr Nebenwirkungen als andere Therapien einhergeht. Ich erinnere mich, als wir die Leitlinie aktualisiert haben – Herr

Wörmann und Frau von Amsberg waren dabei –, haben wir uns gerade im Hinblick auf das Olaparib entschieden, das mit starken Empfehlungen zu versehen. Wir haben alle die Grundkonstellation, dass viele Patienten zu Beginn ein neues Hormonpräparat bekommen. Wir wollten im Gefolge einen Mode-of-Action-Wechsel. Ein Mode-of-Action-Wechsel wäre die Chemotherapie. Damals haben wir lange diskutiert, in welche Richtung wir die Empfehlung aussprechen. Wir haben damals entschieden – Herr Wörmann war sogar die treibende Kraft, wenn ich das richtig in Erinnerung habe –, starke Empfehlungen auszusprechen, weil wir das Nebenwirkungsprofil anderer Therapien in der Regel als geringer einschätzen. Manchmal haben Patienten langfristige Folgeerscheinungen, mit denen sie nach der Chemotherapie zu kämpfen haben, zum Beispiel die Polyneuropathie. Von daher: Wir versuchen eine Chemotherapie, wenn sie indiziert ist, frühzeitig einzusetzen, aber wir versuchen die Nebenwirkungen der Chemotherapie unter Umständen hinauszuzögern. Manche Kliniker haben die Herangehensweise, zu sagen: Wir geben die Chemotherapie, weil sie ohnehin irgendwann kommt, in dem Fall, wo sie irgendwann eingesetzt werden muss, besser früh, weil die Patienten das noch besser tolerieren können. Aber ich glaube, sowohl viele Patienten als auch viele Ärzte haben zumindest die Tendenz, eine Chemotherapie eher zu einem späteren Zeitpunkt einzusetzen.

Frau Dr. Behring: Frau von Amsberg.

Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO): Dem würde ich völlig zustimmen. Ich würde vielleicht dazu ergänzen, dass wir das Docetaxel in der Studie TAX 327 einsetzen und dass es überwiegend symptomatische Patienten waren und wir eigentlich in der Erstlinie des kastrationsresistenten Settings, also mit Auftreten der Hormonunabhängigkeit bei den asymptomatischen oder mild symptomatischen Patienten, sofern nicht vorher gegeben oder im Einzelfall in Sequenz, die neuen androgenrezeptorgerichteten Medikamente bevorzugen würden, sofern keine BRCA-Alterationen vorhanden sind. Das war der Stand bis zur PROpel-Studie. So war auch die Empfehlung der Leitlinie.

Frau Dr. Behring: Das heißt, dass diese Zulassungseinschränkung für Sie dadurch eine Änderung ergibt, dass sie sagen: nur für Patienten, die nicht für eine Chemotherapie geeignet sind oder für die eine Chemotherapie nicht indiziert ist, dass es ein Kriterium gibt?

Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO): Jetzt habe ich Ihre Frage nicht ganz verstanden.

Frau Dr. Behring: Wenn Sie sagen, Sie haben schon eher die Präferenz für Olaparib gegeben.

Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO): Das war vorher schon so. Wenn Patienten in der mCRPC-Situation in der ersten Behandlungslinie mild oder asymptomatisch waren, hat man aufgrund der von Herrn Grimm genannten Punkte zu dem Nebenwirkungsprofil versucht, die Chemotherapie in diesem palliativen Setting eher später zum Einsatz zu bringen, um die chronischen Toxizitäten hinauszuzögern und auch die Akuttoxizitäten zu mindern.

Frau Dr. Behring: Gut, danke. – Jetzt habe ich einige Meldungen provoziert. Herr Professor Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): In Ergänzung zu dem, was Frau von Amsberg gesagt hat: Die Leitlinie war früher letztlich nicht so gestrickt, dass wir gesagt haben, wir unterscheiden asymptomatische/mild symptomatische und symptomatische Patienten. Mit der letzten Aktualisierung hat sich das dahin gehend geändert: Wir hatten mehr Optionen, und die Art der Vortherapie, die stattgefunden hat, hat mehr Bedeutung bekommen. Dann ist ein neues Kapital eingefügt worden, dass wir eben die Sequenz unter Berücksichtigung der Vortherapie beachten mussten. Hier kam mit Blick auf die Frage: „Wann ist die Chemotherapie indiziert?“, Olaparib als erste Alternative dazu. Das haben wir vorher gesehen, allerdings bei den BRCA-mutierten Patienten und einer BRCA-gerichteten Diagnostik.

Frau Dr. Behring: Danke, jetzt wird es langsam klarer. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Als Ergänzung. Klinisch nicht indiziert ist nicht gleich kontraindiziert. Es ist eine völlig andere Liga für uns. Kontraindiziert heißt, dass es richtig Gründe gibt, es nicht zu geben. Klinisch indiziert heißt: Aufgrund der Abwägung – das, was Frau von Amsberg und Herr Grimm klar gesagt haben –, aufgrund der Indikation halten wir das für die bessere Wahl und eine Chemotherapie, zum Beispiel auch eine Wiederholung eines Taxans, für klinisch nicht indiziert.

Frau Dr. Behring: Vielen Dank für die Klarstellung. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Danke schön. – Her Wörmann, Sie haben einen Teil meiner Frage schon beantwortet, die Zulassungseinschränkung. Ich habe jetzt insofern mitgenommen, dass im Unterschied zu einem Kriterium, Chemotherapie geeignet oder nicht geeignet, dies impliziert, dass, wenn geeignet, das sozusagen eine „favorite option“ wäre, dieses Kriterium nicht so trennscharf ist und sich im zeitlichen Verlauf, wie wir gehört haben, ändern kann, auch Präferenzen, ob man die Spättoxizitäten höher gewichtet und später haben will oder ob man die Akuttoxizitäten, die man vielleicht früher eher besser wegsteckt als im späteren Krankheitsverlauf, mehr so oder so gewichtet, das heißt, es gibt keine ganz klare Abgrenzung. In der Studie, in der alle drin waren, könnte man die sich mehr vornehmen. So habe ich das jetzt mitgenommen, zu sagen: Das sind die Patienten, die gehören da rein, und das sind die, die gehören nicht rein, das ist nicht ein fixes Kriterium. Widersprechen Sie mir, wenn ich das falsch verstanden habe. – Er will widersprechen.

Frau Dr. Behring: Herr Wörmann, Bestätigung oder Widerspruch?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ausdrücklich kein Widerspruch. Es geht wirklich darum, dass wir hier mit der Vielzahl der Optionen, die in den letzten drei bis vier Jahren dazugekommen sind, eine deutliche individualisierte Therapie hinbekommen. Dann ist es eine Abwägung, die wir haben. Wir freuen uns natürlich, dass das abgemildert ist. Deswegen finde ich die EMA-Formulierung in der Zulassung, „nicht indiziert“, eine korrekte Formulierung.

Frau Dr. Behring: Gut, danke. – Herr Bartmann von der KBV zum gleichen Thema noch eine Frage?

Herr Dr. Bartmann: Es geht um die erste Therapiegruppe und um die zVT Abirateron/Enzalutamid, die nur für asymptomatisch und leicht symptomatische Verläufe zugelassen ist. Inwieweit ist aus Sicht der Kliniker das Anwendungsgebiet dadurch ausreichend abgedeckt?

Frau Dr. Behring: Ich glaube, die Frage ist ein bisschen unklar. Abirateron/Enzalutamid nur für mild symptomatische und asymptomatische Patienten, die Zulassung von Olaparib schränkt nicht auf Symptomatik ein. Ich glaube, das war die Sache. Setzen Sie trotzdem Abirateron/Enzalutamid für alle Patienten ein, ob symptomatisch oder nicht? – Frau Professor von Amsberg.

Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO): Das geht ein bisschen mit dem „klinisch indiziert“ oder „klinisch nicht indiziert“ einher. Die Patienten, die wir wahrscheinlich am ehesten für klinisch indiziert für eine Chemotherapie halten würden, wären die hoch symptomatischen Patienten mit einem hohen Behandlungsdruck, mit einer wahrscheinlicheren klinischen Symptomatik. Ergänzend dazu sollte man hinzufügen, dass die Zulassung von Abirateron und Enzalutamid in der mCRPC-Situation aufgrund der Studien damals erfolgt ist, weil da nur mild und asymptomatisch eingeschlossen wurde. Wir haben aber nach Chemotherapie in der hormonsensitiven Situation jeweils Studien, die gezeigt haben, dass die Effektivität bei symptomatischen Patienten sehr wohl vorhanden ist. Deswegen müsste man sowieso ein großes Fragezeichen dahinter machen, ob es nicht auch eine sinnvolle Behandlung für die symptomatischen Patienten in der Situation wäre, die so in der Studie nicht abgedeckt worden ist. Das hatten wir auch im Hintergrundtext der Leitlinie damals ausgeführt.

Frau Dr. Behring: Herr Bartmann, beantwortet das Ihre Frage?

(Herr Dr. Bartmann: So weit ja, vielen Dank!)

Herr Grimm hat noch etwas zu ergänzen.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ja, vielleicht in Ergänzung dazu. Nicht im kastrationsrefraktären Setting sind Studien für Abi und Enza gelaufen, und zwar bei Patienten vor Chemotherapie und auch nach Chemotherapie. Das waren separate Studien. Die Patienten haben das Docetaxel in einem symptomatischen Stadium bekommen, sie hatten zumindest irgendwann Symptome gehabt. Am Ende reden wir in der Regel von Knochenschmerzen, die auch durch Schmerzmittel eingestellt werden können. Das war möglicherweise nicht mehr eine vergleichbare Population wie die in der Docetaxel-Studie.

Frau Dr. Behring: Danke. – Ich hätte noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Wir haben die ganze Zeit über unvorbehandelte Patienten gesprochen. Die zweite Gruppe, die der vorbehandelten Patienten, blieb bislang ohne Daten. Es wurde identifiziert: Es gibt eine Studie 8, bei der Daten im Vergleich von Olaparib plus Abirateron gegenüber Abirateron für vorbehandelte Patienten vorliegt. Damit wäre diese Studie eigentlich geeignet gewesen, die Patientenpopulation b) zu bedienen, für die bislang keine Daten vorliegen. Vom IQWiG wird hierzu ausgeführt, dass diese Studie im Dossier hätte vorgelegt werden müssen. Aus Ihrer Stellungnahme geht aber hervor, dass Sie diese Studie als ungeeignet erachten. Können Sie dazu ausführen, warum diese Studie aus Ihrer Sicht wirklich ungeeignet ist?

Herr Heisser (AstraZeneca): Die Anforderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist eindeutig eine Multikomparatorstudie, um die zVT zu bedienen. Die Studie 8 ist eine Singlekomparatorstudie im Vergleich zu Abirateron und deswegen nicht geeignet.

Frau Dr. Behring: Direkt dazu, Frau Nink. Vielleicht können Sie die Frage konkreter formulieren als ich.

Frau Nink: Dazu hätte ich eine Nachfrage, weil uns das aus Ihrer Stellungnahme nicht so richtig deutlich geworden ist. Wir hatten die Situation zunächst einmal im Dossier selbst, dass Sie diese Studie, obwohl sie im Anwendungsgebiet war, gar nicht in Ihrer Studienliste aufgeführt haben. Das haben wir auch beschrieben. Sie haben sie ausschließlich in der Studienregisterrecherche und in der bibliographischen Recherche identifiziert und haben als Ausschlussgrund die Population angegeben. In der Stellungnahme haben Sie einen anderen Ausschlussgrund genannt, nämlich die fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Wir können diese Argumentation auf den ersten Blick nicht so gut nachvollziehen. Denn was sind die Optionen? Das ist eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Olaparib-Monotherapie sowie Abirateron und Enzalutamid. Olaparib spielt in der Population der Studie 8 als Monotherapie, als Vergleichstherapie ganz offensichtlich keine Rolle, weil kaum Patienten mit BRCA-Mutation eingeschlossen waren und von daher für die Population, die hier betrachtet wurde, sowieso nur Enzalutamid oder Abirateron eine relevante Rolle spielen würden. Deswegen ist uns unklar – das wäre die Nachfrage an den pU –, warum diese Studie nicht geeignet ist, um zumindest eine Teilfragestellung zu beantworten, nämlich: Wie ist es bei Patienten, für die Abirateron eine geeignete Umsetzung der zVT, der patientenindividuellen Therapie, wäre? Die andere Frage ganz pauschal, warum Sie diese Studie nicht in Ihrer Studienliste aufgenommen haben.

Herr Heisser (AstraZeneca): Wie schon von Frau Specht ausgeführt, bezog sich das Dossier nur auf die unvorbehandelten Patienten. Wie schon festgestellt wurde, ist die sogenannte Studie 8 eine Studie mit vorbehandelten Patienten. Zur Einordnung: Es ist eine kleine Phase-II-Studie mit einem Dosisfindungsteil und einem Anschluss mit der Randomisierungsphase, jeweils 71 Patienten, also eine sehr kleine Studie. Wir haben in der Stellungnahme alle Unterlagen vollständig nachgereicht, sämtliche Studienberichte und Anhänge. Das können Sie entsprechend rekonstruieren. Wie ausgeführt, für die Fragestellung 2 ist die Anforderung klar formuliert. Eine Multikomparatorstudie haben wir nicht.

Frau Dr. Behring: Normalerweise schreckt es einen pharmazeutischen Unternehmer kaum ab, nur eine Singlekomparatorstudie einzureichen. – Frau Nink, haben Sie dazu noch eine Frage, oder reicht Ihnen das?

(Frau Nink: Das nehme ich jetzt so mit!)

Frau Müller hat direkt dazu eine Nachfrage.

Frau Dr. Müller: Ich will jetzt nicht noch einmal in die Diskussion einsteigen, aber ich wollte nur ganz kurz den pharmazeutischen Unternehmer etwas fragen, ich wollte etwas bestätigt haben. Üblicherweise, wenn wir eine Multikomparatorstudie fordern, haben wir immer einen Satz in den Unterlagen – wenn Sie dabei entsprechend beraten werden –, der lautet, wenn nur eine Singlekomparatorstudie vorgelegt wird, wird geprüft, inwieweit sich hieraus gegebenenfalls etwas ableiten lässt. Das ist das, was Frau Nink eben auch gesagt hatte. Nur zur Bestätigung: Fehlte das bei Ihnen? Denn so, wie Sie jetzt argumentieren, hört sich das an wie „Multikomparator oder gar nichts“. Es hat schon seinen Sinn, dass wir da diskutiert haben und diesen Satz drin haben. Damit haben wir die Möglichkeit, das anzuschauen: Gerade unter Berücksichtigung solcher Aspekte ist es ein relevanter Anteil der Patienten, für die diese eine Option, die in der Studie angesetzt wurde, infrage käme usw. Das wollte ich einfach nur bestätigt haben. Vielleicht könnten Sie das prüfen und uns eine kurze Rückmeldung geben. Nicht, dass bei der Beratung aus Versehen ein Fehler passiert ist.

Frau Dr. Behring: Nehmen Sie das mit. Ich glaube, das war ein Kommentar, auch ein Hinweis an alle anderen pharmazeutischen Unternehmer, dass wir uns das im Einzelfall anschauen. – Dann würde ich Herrn Schmidt vom GKV-Spitzenverband bitten, seine Frage zu stellen.

Herr Schmidt: Vielen Dank, Frau Behring. – Einige der Aspekte, die wir gesehen haben, sind schon thematisiert worden. Wir haben natürlich im EPAR sehr aufmerksam den Punkt gesehen, dass die EMA bei Patienten, die symptomatisch sind und keine entsprechende Vortherapie hatten bzw. viszerale Metastasen haben, recht kritisch sieht, dass hier womöglich eine Untertherapie vorliegt. Die Kliniker haben uns das so nicht bestätigt. Auch die Frage, wann wir in der klinischen Praxis davon ausgehen können, also welche Kriterien erfüllt sein müssen, dass eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, hat uns sehr interessiert.

Was ich allerdings gerne fragen möchte, hat einen methodischen Hintergrund. Frau Specht, Sie haben eingangs zum zweiten und dritten Datenschnitt eingeführt und uns die Datenlage beschrieben, die sich hier zeigt. Wir haben gesehen, dass im zweiten und im dritten Datenschnitt für das Gesamtüberleben im Hazard Ratio kein signifikanter Zusammenhang bestanden hat. Wir sind etwas erstaunt, dass Sie uns mit dem dritten Datenschnitt das relative Risiko vorlegen. Für uns hat sich auf den ersten Blick eine relativ vergleichbare Datenlage mit Blick auf die Gesamtpopulation dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven sehen für den zweiten und dritten Datenschnitt sehr ähnlich aus. Vielleicht können Sie uns mitteilen, warum Sie in Ihrer Stellungnahme erst für den dritten Datenschnitt auf das relative Risiko abheben, während das im Dossier bisher so nicht besprochen worden ist. Das würde uns sehr interessieren. – Vielen Dank.

Frau Dr. Behring: Wer übernimmt das bei Ihnen? – Frau Specht.

Frau Specht: Das macht Herr Heisser.

Herr Heisser (AstraZeneca): Gerne. – Es waren verschiedene Aspekte. Zum einen ist unser Anliegen, möglichst sachgerechte Analysen vorzulegen, die im Rahmen der Nutzenbewertung herangezogen werden können. Es ist völlig richtig, dass wir für das Dossier das relative Risiko nicht aufbereitet haben. Das hat zwei Gründe. Zum einen ist die Datenreife des Gesamtüberlebens noch nicht reif genug gewesen; der dritte Datenschnitt war für das finale OS. Der zweite Punkt ist, die Voraussetzung dieser Analyse für die Ereigniszeiten ist das konstante Hazard Ratio im Zeitverlauf. Wenn das nicht erfüllt ist,

verliert der Test die sogenannte Power, also die Fähigkeit, einen Vorteil zu zeigen. Wir sehen ganz klar, im dritten Datenschnitt ist das knapp verfehlt. Wenn Sie sich die Kurven anschauen, sehen Sie, es ist eine klare Verletzung dieser methodischen Voraussetzung gegeben. Es ist deswegen angezeigt, das relative Risiko heranzuziehen. Der Hintergrund war auch noch, dass wir sehen: Im dritten Datenschnitt sind die Beobachtungszeiten in beiden Armen gleich. Das relative Risiko ist eine absolute Standardmethodik außerhalb der Onkologie und in dieser Situation aus unserer Sicht die maßgebliche Analyse.

Frau Dr. Behring: Jetzt bin ich gespannt, was Frau Nink fragt oder kommentiert.

Frau Nink: Wir haben uns auch gefragt, wieso Sie im dritten Datenschnitt eine andere Analyse, die so nicht präspezifiziert war, herangezogen haben. Der Test zeigt eine mathematische Verletzung dieser Proportional-Hazards-Annahmen. Das muss aber inhaltlich überhaupt keine Rolle spielen. Wenn wir uns die Kurven anschauen, dann sehen wir keine starke Kreuzung, sondern eher eine Überlappung der Kurven, die sich erst spät trennen. Deswegen würden wir in der vorliegenden Situation das Hazard Ratio nach wie vor für interpretierbar halten.

Ich hätte dazu direkt anschließend eine Nachfrage. Der dritte Datenschnitt wurde eingangs von Frau Specht beschrieben. Er bringt relevante Informationen für die Bewertung. Da wurde ausführlich beschrieben, in welchen Subgruppen es Vorteile beim OS gibt. Es wurde aber gar nicht beschrieben, in welchen Subgruppen es keinen Vorteil beim OS gibt. Ich hätte da die Nachfrage, insbesondere mit Blick auf den BRCA-Mutations-Status. Dazu haben wir mit dem dritten Datenschnitt erstmalig Subgruppenanalysen vorliegen. Das sind Analysen, die auch die EMA im Nachgang zur Zulassung angefordert hatte. Wir haben mehr oder weniger aktuell – seit Ende April wissen wir, dass der entsprechende onkologische Ausschuss der US-amerikanischen Zulassungsbehörde, der FDA, empfohlen hat, die Zulassung für Olaparib in diesem Anwendungsgebiet auf die Situation mit BRCA-Mutation einzuschränken. Daher wäre die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, ob Sie diese Daten auch der EMA vorgelegt haben und ob sich die EMA dazu schon irgendwie positioniert hat.

Frau Dr. Behring: Wer macht das? Zu der Subgruppe der BRCA-Mutierten lag diese Auswertung vor.

Frau Specht (AstraZeneca): Das waren viele Fragen. Da muss ich erst einmal sortieren. Aber Herr Heisser kann gerne etwas zu den Auswertungen sagen und klinisch gerne auch, also zum Bereich Medizin.

Herr Heisser (AstraZeneca): Wenn Sie mir erlauben, noch eine kurze Anmerkung zum ersten Teil zu machen. Es ist natürlich richtig, prädefiniert war der Log-Rank-Test. Danach sind viele Analysen in der Nutzenbewertung post hoc. Es ist zutreffend, dass man sie weiterhin heranziehen könnte. Sie ist aus unserer Sicht aber nicht die relevanteste Analyse. Das relative Risiko ist aus unserer Sicht angemessener. Die Voraussetzungen sind klar verletzt. Wir haben den Scoretest durchgeführt, der eine sehr geringe Power hat. Trotzdem schlägt er an. Aus unserer Sicht ist das ein klares Zeichen dafür, dass es in diesem Fall nicht heranzuziehen wäre.

Zu den BRCA-Ergebnissen müsste ich abgeben.

Frau von Bandemer (AstraZeneca): Da übernehme ich gerne. – Wie schon mehrfach wiederholt, sehen wir in der Studie PROpel den Vorteil von Olaparib und Abirateron in der Gesamtpopulation. Die BRCA-mutierten Patienten, wie sie jetzt in dem dritten Datenschnitt gezeigt wurden, haben insbesondere profitiert, aber auch die Patienten ohne BRCA-Mutation zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil in den Wirksamkeitsendpunkten rPFS und Zeit bis zur Chemotherapie und auch einen Vorteil beim Gesamtüberleben, sodass für uns beide Subgruppen hier den Vorteil in der Gesamtpopulation unter Olaparib und Abirateron stützen und zu dieser statistisch signifikanten Risikoreduktion beitragen.

Frau Dr. Behring: Frau Nink, möchten Sie etwas kommentieren?

Frau Nink: In der nicht BRCA-mutierten Population gibt es keinen OS-Vorteil. Das wollte ich klarstellen. Wir sehen diese Effektmodifikation. Das zeigt sich übrigens relativ durchgängig über eine ganze Reihe von Nutzenendpunkten, insbesondere auch in der Lebensqualität.

Frau Dr. Behring: Frau Müller fragt gerade im Chat: Liegt denn auch das Hazard Ratio anstelle des relativen Risikos für den dritten Datenschnitt vor?

Herr Heisser (AstraZeneca): Es wurde natürlich umfassend eingereicht. Auch die Subgruppenergebnisse sind in ihrer Gesamtheit im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens aufbereitet und eingereicht worden, auch das Hazard Ratio für die Gesamtpopulation.

Frau Dr. Behring: Dann ist das damit beantwortet.

Herr Heisser (AstraZeneca): Ich möchte mir noch erlauben, zu sagen, dass die Effektschätzer sehr vergleichbar sind und wir auf jeden Fall den medianen Überlebensvorteil von mehr als sieben Monaten sehen.

Frau Dr. Behring: Für die nicht BRCA-mutierte Subpopulation, wollten Sie sagen, oder?

Herr Heisser (AstraZeneca): Für die Gesamtpopulation, für die nicht BRCA-Mutierten haben wir keine Ergebnisse zum medianen Überleben.

Frau Dr. Behring: Okay, gut. – Jetzt nehmen wir das so hin. Gibt es zu diesem Themenkomplex noch etwas, Frau Nink?

Frau Nink: Nur ganz kurz, weil das jetzt hin- und hergegangen ist. Bei der Population mit BRCA-Mutation liegt das Hazard Ratio bei 0,29. In der restlichen Population – das ist der weitaus größere Anteil der Studie – ist das Ergebnis nicht statistisch signifikant. Da liegen der Effektschätzer bei 0,91, die obere Grenze bei 1,18, der p-Wert bei 0,39. Das ist nicht statistisch signifikant. Nur um das hier zu klären.

Frau Dr. Behring: Wir sind gespannt. Wenn wir die Stellungnahmen veröffentlichen, dann liegen die Daten für alle vor, auch vom dritten Datenschnitt. – Herr Schmidt, bitte.

Herr Schmidt: Sie haben schon ausgeführt, dass Sie die Annahme, dass proportionale Hazards vorliegen, für die Gesamtpopulation geprüft haben und das Ganze negativ beschieden haben. Haben Sie denn für die anderen in der Stellungnahme berichteten Subgruppen geprüft, ob diese Voraussetzung gegeben ist, um die Ereigniszeitanalyse durchzuführen?

Herr Heisser (AstraZeneca): Sie können sehr deutlich sehen, wenn die Daten veröffentlicht werden, dass sich die Kaplan-Meier-Kurven in diesen Subgruppenanalysen nicht überschneiden. Was durch die Verletzung der Subgruppenanalysen passiert, ist, dass dieser Test auf Signifikanz die Fähigkeit verliert, einen Unterschied zu finden, wenn einer vorliegt. Die Ergebnisse für diese genannten Subgruppen sind bereits mit dem Log-Rank-Test signifikant. Es ist deswegen gar nicht notwendig, das anderweitig auszuwerten. Das können Sie aber machen. Alle Subgruppen sind unstratifiziert ausgewertet worden, und alle Daten hierzu sind eingereicht worden.

Frau Dr. Behring: Herr Schmidt.

Herr Schmidt: Vielen Dank, Herr Heisser, dass Sie dazu noch ausgeführt haben. Ich würde nur kurz für mich einen Punkt zusammenfassen. Frau Nink, Ihre Frage vorhin zielte schon darauf ab, dass Sie geprüft haben, welche Auswertungen a priori geplant waren für den Fall, dass die Annahme proportionaler Hazards nicht gegeben war. Habe ich das richtig mitgenommen?

Frau Dr. Behring: Bitte, Frau Nink.

Frau Nink: Die Planung war primär, die Ereigniszeitanalysen in der Studie heranzuziehen, wie ich das schon beschrieben habe. Wir haben eine mathematische Verletzung, aber wir müssen auch den inhaltlichen Aspekt betrachten, und man muss sich die Kaplan-Meier-Kurven ansehen. Wir sehen hier überhaupt keinen Grund, von der Ereigniszeitanalyse wegzugehen, und würden das Hazard Ratio hier für interpretierbar halten. Deswegen sehen wir überhaupt keine Veranlassung, das relative Risiko heranzuziehen.

Frau Dr. Behring: Sofern die Hazard Ratios eingereicht worden sind, kann man sich das Ganze anschauen.

(Frau Nink: Ja, es sind alle da!)

Gut. – Gibt es weitere Fragen, Fragen der Bänke, an den pharmazeutischen Unternehmer, an anwesende Kliniker? – Herr Schmidt, bitte.

Herr Schmidt: Ich habe eine Frage an AstraZeneca zur Androgendeprivation. Hier gab es offenbar unterschiedliche Einschätzungen vonseiten des IQWiG und des pharmazeutischen Unternehmers. Können wir davon ausgehen, dass tatsächlich alle Patienten begleitend mit einer Androgendeprivation behandelt worden sind, oder ist das eben nicht der Fall? Wir sind aus den Ausführungen, die von beiden Seiten vorliegen, nicht ganz schlau geworden. Denn das IQWiG hat Kritik geäußert und hat ausgeführt, dass die Studienunterlagen nicht entsprechend Auskunft geben. – Vielen Dank für die Rückmeldung dazu.

Frau Dr. Behring: Also, begleitend Androgendeprivation möglich oder nicht? Diese Frage war hier.

Frau Specht (AstraZeneca): Das kann ich gern beantworten. Es war für die Studie Voraussetzung, dass ADT weitergeführt werden sollte. Ja, es gab verschiedene Angaben. Das haben wir auch gesehen. Wir haben noch einmal nachgeschaut. Es gab noch eine andere Art, das zu dokumentieren, und zwar in der Vortherapie. Da wurde für jeden Patienten dokumentiert, was vorher gegeben wurde, und man konnte dort eingeben, dass eine ADT verabreicht wurde. Es gab in diesem Modul ein Feld, das man ankreuzen konnte, um zu sagen: Ja, es wurde fortgeführt. Wenn man sich das so anschaut, dann können wir sagen, dass auf jeden Fall für fast 90 Prozent der Patienten diese Daten vorliegen. Es ist auch Standard in dieser Behandlung. Deswegen gehen wir davon aus, dass alle Patienten so behandelt worden sind. Es gibt keine Protokollverletzungen für dieses Einschlusskriterium zu diesem Faktor.

Frau Dr. Behring: Okay. – Herr Schmidt nickt gerade. – Weitere Frage, Herr Schmidt?

(Herr Schmidt: Nein, danke, für den Moment nicht!)

Danke. – Frau Nink.

Frau Nink: Meine Frage zielte in genau die gleiche Richtung, was diese Fortführung der ADT betrifft. Wir haben ähnlich wie Herr Schmidt ein bisschen ratlos vor der Stellungnahme gesessen und hätten einfach eine Nachfrage. Wir hatten einmal aus der Begleitmedikationstabelle aus den Studienunterlagen gesehen, dass es 65 Prozent sind. Das hat für uns nicht zum Einschlusskriterium gepasst, das haben wir in der Dossierbewertung auch beschrieben. Sie haben jetzt andere Analysen vorgelegt, wo es aber mehrere Tabellen gibt, bei denen irgendwas zwischen 75 und 91 Prozent ADT herauskommt. Die Tabellen sind nicht näher beschrieben. Deswegen können wir nicht richtig verstehen, wie die sich unterscheiden. Meine Frage wäre jetzt tatsächlich: Was ist die richtige Information, und wie kommen die Diskrepanzen zustande? Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas sagen.

Frau Dr. Behring: Frau Fimm, vielleicht können Sie das ausführen.

Frau Fimm (AstraZeneca): Gerne. – Es kann sein, dass es bei den Ärzten Missverständnisse gab, ob man es bei der Begleitmedikation einträgt oder bei der Vortherapie. In der

Gesamtschau dieser ganzen Unterlagen, die wir eben untersucht haben, kann man schon sehen, dass der Standard, der für alle Patienten gilt, durchgeführt wurde. Ob es jetzt für jeden Patienten hier oder dort dokumentiert wurde, mag sich an der einen oder anderen Stelle unterscheiden, aber in der Gesamtschau der Daten gehen wir auf jeden Fall sehr stark davon aus, dass es für alle Patienten gemacht wurde.

Frau Dr. Behring: Frau Nink.

Frau Nink: Ja, danke. – Das heißt, Sie würden vermuten, dass Sie Dokumentationsprobleme bei der Begleitmedikation haben.

Frau Fimm (AstraZeneca): Ich würde das einfach ein Missverständnis bei den betreffenden Ärzten und Ärztinnen nennen, ja.

Frau Dr. Behring: Weitere Fragen, Frau Nink? – Dann Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Ich habe zwei Fragen. Die eine ist eine spontane Nachfrage zu dem, was Frau Nink gefragt hat, mit der ADT-Weiterführung. Sie haben gesagt, Sie gehen davon aus, dass das fast alle erhalten haben und dass es Dokumentationsprobleme gibt. Nun haben Sie aber unterschiedliche Zahlen eingereicht. Alle sind es ja nie. Sie würden also vermuten, dass es dann eher die höchste Zahl ist. Ich glaube, es waren 91 Prozent, die Frau Nink genannt hat, in dieser Größenordnung. Aber irgendwie muss man ja ein bisschen mit Zahlen arbeiten. Also, ganz befriedigend war es für mich nicht.

Frau Specht (AstraZeneca): Da haben Sie recht. Vielleicht kann ich, Frau Müller, wenn ich darf, direkt darauf eingehen. Ich kann eigentlich nur wiederholen, was Frau Fimm gesagt hat. Die 65 Prozent stammen aus den Tabellen zu den Begleitmedikationen. Wir sehen aber, dass 91 Prozent der Studienteilnehmenden die Vormedikation – ADT wird bereits in früheren Settings eingesetzt – fortgeführt haben. Das ist aus unserer Sicht die Zahl, die hier weiter heranzuziehen ist. Außerdem sehen wir auch die Testosteron-Levels zur Baseline, die ja auch eindeutig dafür sprechen, dass die entsprechende ADT-Behandlung beim Einschluss in die Studie schon herrschte. Ich weiß nicht, ob ich auf die Experten verweisen kann. Ich möchte nicht sagen, das ist banal, aber es ist ein absolutes Muss in diesen Settings, die ADT-Medikation fortzuführen. Deswegen gehen wir stark davon aus – das ist auch im Sinne der good clinical practice –, dass das so fortgeführt wurde. Die Zahlen sind eben die 91 Prozent.

Frau Dr. Behring: Frau Müller, reicht Ihnen die Antwort?

Frau Dr. Müller: Das ist die Antwort, die ich haben wollte. Die 91 Prozent sind einfach die, die korrekt gefragt sind, und die 64 Prozent sind sozusagen fehlerhaft, weil die Frage so gestellt wurde, dass die Prüfärzte das ADT nicht als Begleitmedikation identifiziert haben. Okay, 91 Prozent.

Das war die eine Frage. Die andere geht an die Fachgesellschaften. Noch einmal das, was Frau Nink eben angesprochen hatte und was auch kurz diskutiert wurde, nämlich die Effektmodifikation durch den BRCA-Mutations-Status und die Diskussion darüber, dass die FDA, wenn ich es richtig verstanden habe, die Zulassung einschränken will. Ich glaube, geschehen ist das noch nicht. Wie sehen Sie das denn? Ich meine, wir haben sozusagen, wenn wir die Subgruppen anschauen, einen Rieseneffekt bei den BRCA-Mutierten und bei den anderen sozusagen einen moderaten Effekt, der nicht signifikant ist. – Herr Wörmann meldet sich schon dazu. Das ist eine wichtige Frage. Ich habe jetzt noch nicht die Zahlen aus dem dritten Datenschnitt, die Effektmodifikation, das werden wir noch bekommen. Aber ich würde Sie gern dazu hören.

Frau Dr. Behring: Herr Grimm, möchten Sie etwas dazu sagen?

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Zu den 91 Prozent. Das sind nur die, die die Medikamente bekommen haben. Sie können eine ADT auch durch eine chirurgische Kastration herbeiführen. Das tun wir zwar heute nur noch selten, aber ich glaube, Sie dürfen insgesamt davon

ausgehen, dass alle Patienten in diesem Stadium durchgängig eine ADT haben. Ob das dann zu 100 Prozent so ist? Das ist in der Medizin nie so. Es ist schwer vorstellbar, dass ein Patient in Deutschland in dieser Konstellation keine ADT durchgängig bekommt. Aber das kann auch durch eine chirurgische Kastration erfolgen. Dann wird natürlich auch das Medikament in der Studie nicht dokumentiert werden.

Ihre andere Frage. Man sieht einen starken Effekt bei den BRCA-Mutierten. Die Daten zum dritten Datenschnitt sind auf dem ASCO-GU dieses Jahr gezeigt worden. Auch bei der Gruppe der HRR-Mutierten sehen wir, dass Patienten nicht diesen Effekt zeigen, der sicherlich durch die BRCA-Mutierten getrieben wird. Aber wahrscheinlich gibt es auch noch ein, zwei andere HRR-Gene, wo das einen positiven Effekt hat. Nur ist diese Mutation so selten, dass wir nicht genau wissen, welche Bedeutung die einzelnen Gene haben. Dann gibt es die große Gruppe der Nicht-HRR-Mutierten. Da sieht man, was das Überleben betrifft – nun ist der Punktschätzer bei 0,89. Sie mögen mich korrigieren vonseiten AstraZeneca. Aber am Ende des Tages sehen wir schon einen gewissen Effekt beim PFS. Den sieht man sowohl in der Studie 8 als auch hier. Frau von Amsberg kann das möglicherweise besser erklären, weil die diese BRCAness auch im Labor untersucht hat. Man sieht, was das radiologische progressionsfreie Überleben betrifft, eben auch in beiden Studien einen gewissen Effekt. Irgendetwas passiert da schon. Möglicherweise gibt es Effekte, die auf den HRR-Mechanismus Einfluss haben, die wir im Moment nicht identifizieren können. Auch in dieser Population scheint eine Subgruppe zu sein, die von dieser Therapie profitiert. Wie groß oder klein sie ist, kann, glaube ich, zum heutigen Tage niemand sagen. Vielleicht werden wir es in Zukunft lernen, sie besser zu identifizieren.

Frau Dr. Behring: Vielen Dank. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das kann ich fast komplett so übernehmen. Ich glaube, den Unterschied, den wir machen, ist: Wir schauen nach zwei Endpunkten. Wir schauen nach dem Gesamtüberleben und gerade bei dieser alten Population auf das progressionsfreie Überleben. Dann nehmen wir das radiologische progressionsfreie Überleben. Es gibt einen fast dramatischen Effekt für Patienten mit den BRCA-Mutationen. Das ist eindeutig und auch nicht unerwartet. Der zweite Effekt, der aber auch signifikant ist, ist, dass es beim progressionsfreien Überleben einen Vorteil für die Gesamtgruppe gibt und eben auch für die Nicht-BRCA-Mutierten. Das ist für uns ein relevanter Effekt bei den Patienten, auch wenn das nicht genau Ihrer Methodik entspricht. Ich mache trotzdem diese Schleife. Das ist für uns wichtig, weil es auch in dem IQWiG-Bericht eine Effektmodifikation nach dem Alter gibt, und zwar für die jüngeren und die älteren Patienten. Der zeigt sich nicht im radiologischen progressionsfreien Überleben. Das heißt, hier fehlt uns die Rationale. Für uns ist die biologische Klassifikation die relevantere. Wir haben es in der Vordiskussion genau so mitgeteilt, wie ich es gerade gesagt habe: Überlebensvorteil für BRCA-Mutierte und radiologisches progressionsfreies Überleben, ein Vorteil für Patienten auch ohne diese Mutation.

Frau Dr. Behring: Frau von Amsberg, bitte noch ergänzend.

Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO): Die BRCAness, auf die Herr Grimm gerade angesprochen hatte, ist letztlich ein nicht von einem Einzelprotein getriebener Effekt. Vielmehr haben wir ein komplexes Zusammenspiel zweier Signalwege: des Androgenrezeptorsignalwegs und das der HRR-Gene, die für die DNA-Reparatur zuständig sind. Das lässt sich meines Erachtens nicht quasi auf eine Einzelgruppe herunterbrechen, nämlich BRCA1 und BRCA2. Das andere, das man sagen muss: Wir wissen einfach, dass die BRCA1/2-Patienten, die im Prinzip nur 10 Prozent der Gesamtpopulation der mCRPC-Patienten ausmachen, ein extrem schlechtes Ansprechen auf viele andere Standardtherapien haben, zum Beispiel auf Docetaxel oder auch für die androgenrezeptorgerichteten Medikamente, einfach insgesamt ein kürzeres Gesamtüberleben aufweisen. Deswegen spielt das meines Erachtens in diesen Vorteil hier

herein, weil wir da einen zielgerichteten Angriff für Patienten haben, die sonst auf sehr wenig ansprechen, deswegen hier der sehr deutliche Vorteil. Die anderen Patienten können meiner Spekulation nach in den Folgetherapien noch ein Ansprechen aufweisen können, während die BRCA-Patienten dieses Ansprechen sehr viel seltener haben.

Frau Dr. Behring: Vielen Dank. – Wenn die Daten bei der europäischen Zulassungsbehörde sind, müssen wir mit etwas Neugier beobachten, was sie damit macht. – Weitere Fragen? – Das sieht nicht so aus. – Frau Specht, möchten Sie zusammenfassen, was wir die letzte Stunde miteinander diskutiert haben?

Frau Specht (AstraZeneca): Vielleicht ganz kurz, weil wir tatsächlich sehr ausführlich diskutiert haben. Ich möchte auf die Vorteile in der Gesamtpopulation eingehen. Das IQWiG und wir haben da unterschiedliche Positionen. Aber abgesehen von den Hazard Ratios oder Risk Ratios ist aus unserer Sicht der Vorteil im Gesamtüberleben um 7,4 Monate sowohl für die Patienten als auch für den klinischen Einsatz bedeutend. Der radiologische PFS wurde in der Gesamtpopulation statistisch signifikant stark reduziert, um über 30 Prozent. Aus unserer Sicht sind natürlich die Rückenmarkskompressionen, aber auch die Zeit bis zur ersten Chemotherapie für die Gesamtpopulation hervorzuheben. Ich glaube, die Experten haben ausführlich beschrieben, dass der stärkste Effekt, wahrscheinlich erwarteterweise, in den BRCA-mutierten Subgruppen auftritt. Die Subgruppe der Patienten ohne BRCA-Mutationen, also die BRCA-Wildtyp-Patienten, profitiert dennoch von der Therapie. Die Patienten mit HRR-Wildtyp profitieren ebenfalls. Das sehen wir, wenn auch nicht statistisch signifikant im OS, in der Reihe klinisch relevanter Endpunkte. – Das vielleicht noch einmal so zusammengefasst. Die Interaktionsterme Hazard Ratios/Risk Ratios liegen, basierend auf dem dritten Datenschnitt, mit der Stellungnahme vor. Die Ergebnisse für die BRCA-Subgruppen und HRR-Subgruppen lagen der EMA-Behörde vor, allerdings basierend auf dem zweiten Datenschnitt. Man kann die entsprechenden Ergebnisse bereits in der Fachinformation sehen; die sind für die Studie PROpel inkludiert. Wie sich das bezüglich des dritten Datenschnitts verhält, müssen wir abwarten. – Vielen Dank für die angeregte Diskussion und die Aufmerksamkeit.

Frau Dr. Behring: Dafür war die Anhörung da. – Vielen Dank für Ihre Teilnahme. Ich danke allen Klinikern für ihre Beteiligung und für ihr Rede-und-Antwort-Stehen. Alles wird in unsere weiteren Diskussionen einfließen. Ich wünsche Ihnen des Weiteren noch einen schönen Nachmittag. Auf Wiederschauen.

Die Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 12:00 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemeinsamer Bundesausschuss

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: 2022-B-299z Olaparib

Stand: Januar 2023

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

Olaparib
[metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom, mCRPC]

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 hormonsensitive/ hormonabhängige Prostatakarzinom und für das nicht metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom.
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	<u>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:</u> - Olaparib, Beschluss vom 03.06.2021 - Radium-223-dichlorid, Beschluss vom 17.10.2019 - Enzalutamid, Beschluss vom 18.06.2015 - Sipuleucel-T, Beschluss vom 19.03.2015 (EU-Zulassung zurückgezogen) - Enzalutamid, Beschluss vom 20.02.2014 - Abirateronacetat, Beschluss vom 04.07.2013 - Abirateronacetat, Beschluss vom 29.03.2012
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	<u>Anwendungsgebiet laut Zulassung vom 16.12.2022:</u> “Lynparza wird angewendet in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.“
Antiandrogene	
Bicalutamid L02BB03 generisch	Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms in Kombination mit einer LHRH-(Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon)-Analogon-Therapie oder einer operativen Kastration.
Cyproteronacetat G03HA01 generisch	Zur palliativen Therapie des metastasierenden oder lokal fortgeschrittenen, inoperablen Prostatakarzinoms, - wenn sich die Behandlung mit LHRH-Analoga oder der operative Eingriff als unzureichend erwiesen haben, kontraindiziert sind oder der oralen Therapie der Vorzug gegeben wird, - initial zur Verhinderung von unerwünschten Folgeerscheinungen und Komplikationen, die zu Beginn einer Behandlung mit LHRH-Agonisten durch den anfänglichen Anstieg des Serum -Testosteron hervorgerufen werden können - zur Behandlung von Hitzewallungen, die unter der Behandlung mit LHRH-Agonisten oder nach Hodenentfernung auftreten.
Flutamid L02BB01 generisch	Zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine Suppression der Testosteronwirkungen indiziert ist. - Initialtherapie in Kombination mit einem LH-RH-Analogon oder in Verbindung mit Orchiektomie (komplette Androgenblockade) sowie bei Patienten, die bereits mit einem LH-RH-Analogon behandelt werden bzw. bei denen bereits eine chirurgische Ablatio testis erfolgt ist. - Zur Behandlung von Patienten, die auf andere endokrine Therapieformen nicht ansprachen oder für die eine andere endokrine Therapie nicht verträglich, aber notwendigerweise indiziert ist.

GnRH-Analoga	
Degarelix L02BX02 Firmagon	Firmagon ist ein Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH)-Antagonist zur Behandlung von erwachsenen männlichen Patienten mit fortgeschrittenem hormonabhängigen Prostatakarzinom.
Buserelin L02AE01 z.B. Profact	Profact Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen hormonempfindlichen Prostatakarzinoms. Profact Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat ist jedoch nicht angezeigt nach beidseitiger Orchiektomie, da es in diesem Fall zu keiner weiteren Absenkung des Testosteronspiegels kommt.
Goserelin L02AE03 z.B. Zoladex	Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist.
Leuprorelin L02AE02 generisch	- Zur Behandlung des fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms. - Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, hormonabhängigen Prostatakarzinoms; begleitend zur und nach der Strahlentherapie. - Zur Behandlung des lokalisierten hormonabhängigen Prostatakarzinoms bei Patienten des mittleren und Hoch-Risikoprofils in Kombination mit der Strahlentherapie.
Triptorelin L01AA06 generisch	ist indiziert zur Behandlung des - lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden, hormonabhängigen Prostatakarzinoms. - lokal fortgeschrittenen, hormonabhängigen Prostatakarzinoms; begleitend zur und nach der Strahlentherapie.
Neuartige Hormontherapeutika	
Enzalutamid L02BB04 Xtandi	Xtandi ist angezeigt: - zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist - zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet. - […]
Abirateronacetat L02BX03	Zytiga ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon:

Zytiga	- zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert - zur Behandlung des mCRPC bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist. - […]
Sonstige	
Radium-223-dichlorid V10XX03 Xofigo	Xofigo wird als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analogon (LHRH: Luteinisierendes-Hormon-freisetzendes Hormon) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen angewendet, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet, oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist.
Olaparib L01XK01 Lynparza	<u>Prostatakarzinom</u> 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.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2022-B-299z (Olaparib)

Auftrag von:	Abt. AM
Bearbeitet von:	Abt. FB Med
Datum:	21. Dezember 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 3
1 Indikation 4
2 Systematische Recherche 4
3 Ergebnisse 5
3.1 Cochrane Reviews 5
3.2 Systematische Reviews 5
3.3 Leitlinien 18
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 63
Referenzen 66

Abkürzungsverzeichnis

AAP	abiraterone acetate plus prednisone
ADT	androgen deprivation therapy
ARAT	androgen receptor axis targeted therapy
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate total score
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
HRQoL	health-related quality of life
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
mCRPC	metastatic castrationresistant prostate cancer
mCSPC	metastatic castration-sensitive prostate cancer
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
OS	overall survival
PCa	Prostate Cancer
PSA	prostate-specific antigen
ROB	risk of bias
rPFS	radiographic progression-free survival
RR	Relatives Risiko
sAEs	serious adverse events
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTPP	time to prostatespecific antigen development
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung erwachsener Patienten mit mCRPC

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Prostatakarzinom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (*https://www.startpage.com*) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 04.08.2022 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 1800 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. 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 12 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Ternov K et al., 2021 [11].

Quality of life in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with enzalutamide or abiraterone: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

The aim was to compare patient-reported health-related quality of life (HRQoL) in men treated with enzalutamide vs. abiraterone acetate plus prednisone (AAP) for metastatic castrationresistant prostate cancer (mCRPC).

Methodik

Population:

- men treated with first-line mCRPC

Intervention/Komparator:

- enzalutamide or AAP

Endpunkte:

- HRQoL, short-term (12 weeks) measured by the Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate total score (FACT-P)

Recherche/Suchzeitraum:

- The literature was systematically searched 10 June 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions for randomised clinical trials

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 17 publications from 8 studies fulfilled the eligibility criteria
- Of the eight studies included in this systematic review, four were RCTs and four were observational studies.
- One of the RCTs directly compared enzalutamide with AAP

Charakteristika der Population:

Table 1 Trial characteristics.

Studies	Study design	Primary endpoint	Used questionnaires for PRO	PRO follow-up time	Patients in each treatment group	Included publications/ trial	Support/funding	Predefined PRO endpoints
COU-AA-302	RCT, phase III trial of AAP vs. PP	Overall and radiographic progression-free survival	HRQoL measured by FACT-P and pain measured by BPI-SF.	52 weeks	**AAP** 546 **PP** 542	4	Sponsor: Janssen	None
PREVAIL	RCT, phase III trial of enzalutamide vs. placebo	Overall and radiographic progression-free survival	HRQoL measured by FACT-P and EQ-5D. Pain measured by BPI-SF.	61 weeks for HRQoL. 25 weeks for pain.	**Enzalutamide** 872 **Placebo** 846	4	Sponsor: Pfizer in collaboration with Astellas	None
TERRAIN	RCT, phase VI trial of enzalutamide vs. bicalutamide	Progression-free survival[a]	HRQoL measured by FACT-P and EQ-5D. Pain measured by BPI-SF.	61 weeks	**Enzalutamide** 184 **Bicalutamide** 191	3	Sponsor: Astellas in collaboration with Pfizer	None
Phase II	RCT, phase II trial of enzalutamide vs. AAP	PSA response rate after PSA progression on first-line therapy when crossed over to second-line therapy with the opposite agent	HRQoL measured by FACT-P. Depression measured by PHQ-9. Cognitive function measured by MoCA test.	24 weeks for HRQoL and depression. 12 weeks for cognitive function.	**Enzalutamide** 101 **AAP** 101	1	Sponsor: British Columbia Cancer Agency Funding: Grant-in-aid from Janssen and Astellas, and grants from Prostate Cancer Canada.	None

Qualität der Studien:

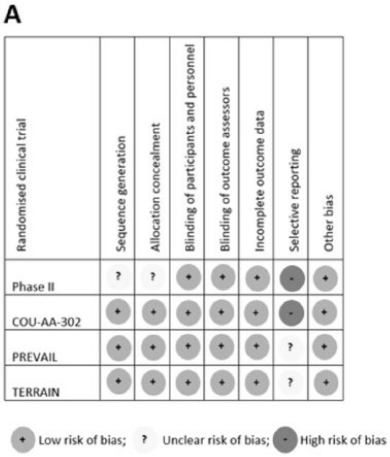


Fig. 2 Risk of bias summary. The risk of bias is assessed according to the criteria defined in the *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* for randomised clinical trials (A) and to risk of bias in

Studienergebnisse:

- Short-term health-related quality of life and metaanalyses
  - The pooled change in the FACT-P total score was −1.3 points [95% CI −2.7; 0.1] after enzalutamide. The heterogeneity (I^2 = 0%, p value = 0.42) was low in this meta-analysis, as the included results (from PREVAIL, Phase II and TERRAIN) all showed no change or a minor reduction in HRQoL.
  - The pooled change was 4.7 points [−0.1; 9.6] after AAP, with high heterogeneity (I^2 = 85%, p value = 0.01). The results from both COU-AA 302 and Phase II showed improved HRQoL after AAP, but with a large difference in the effect size and no overlap of the 95% CI (Fig. 3A)

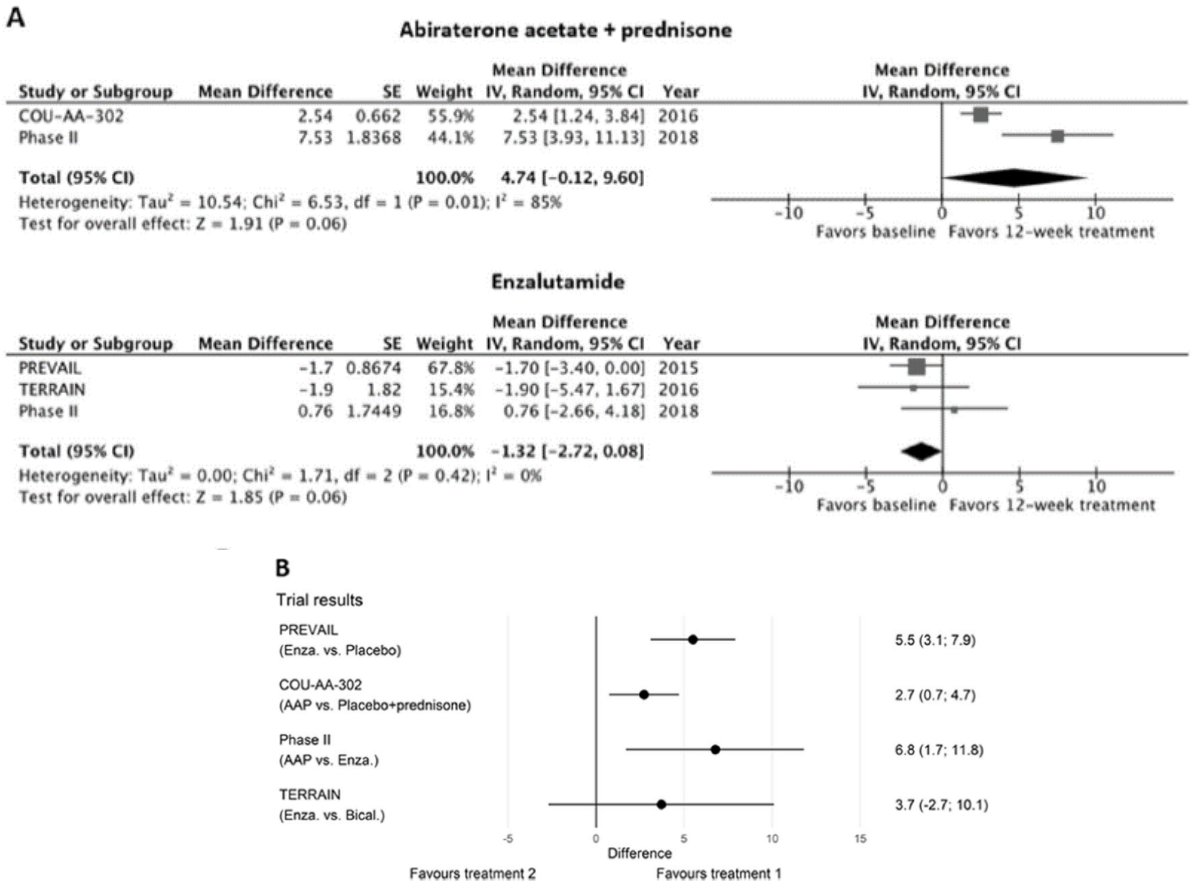


Fig. 3 Changed short-term health-related quality of life. Changed short-term health-related quality of life (HRQoL) is defined as the change in the Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) total score from baseline to 12-week follow-up. The considered minimal clinical important difference in FACT-P total score is 6 points on a group level. Higher FACT-P total scores indicate better HRQoL. **A** The within-subject change in short-term HRQoL are analysed for AAP and enzalutamide in separate meta-analyses with random effects, comparing the FACT-P total score at baseline with the FACT-P total score at 12 weeks. **B** The difference in changed short-term HRQoL against comparator are shown for each included randomised clinical trial. The mean treatment differences (with 95% confidence intervals in brackets) between active treatment versus placebo groups and head-to-head comparisons are reported. The firstly mentioned treatment group for each trial is "treatment 1" and the secondly mentioned treatment group for each trial is "treatment 2". AAP, abiraterone acetate plus prednisone; Bical. bicalutamide; Enza. enzalutamide.

Table 4 Evidence grading of the meta-analyses.

Certainty assessment									
Meta-analysis HRQoL	No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Certainty	Importance
12-week change after treatment with AAP	2	Randomised trial	Serious	Serious	Not serious	Serious	None	+ Very low	6 – important
12-week change after treatment with enzalutamide	3	Randomised trial	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	++++ High	6 – important

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, AAP seems to be associated with better short-term HRQoL than enzalutamide. This difference is not apparent at longer follow-up, but the long-term studies had serious risks of bias. Despite the limited evidence, AAP could also be associated with better HRQoL in men older than 75 years and with less symptoms of patient reported depression, cognitive decline and fatigue than enzalutamide.

- The meta-analysis on short-term changes in HRQoL after AAP was limited by the high heterogeneity caused by the differences in small or large improvements in HRQoL.

Kommentare zum Review

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:

- Kretschmer et al., 2021 [2].; A recent systematic review reported on HRQoL in patients treated with the available androgen axis targeting agents (enzalutamide, AAP, darolutamide and apalutamide) for these earlier stages of the disease. The overall finding was that active treatment was associated increased time to HRQoL decline or preservation of HRQoL compared with placebo. No formal comparison between the active treatments were made.

Wei Z et al., 2021 [12].

Efficacy and Safety of Abiraterone Acetate and Enzalutamide for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis

Fragestellung

A meta-analysis was conducted to compare the efficacy and safety of abiraterone acetate and enzalutamide in patients with mCRPC.

Methodik

Population:

- mCRPC

Intervention:

- abiraterone or enzalutamide

Komparator:

- placebo

Endpunkte:

- The primary outcome was overall survival (OS), and the secondary outcomes were radiographic progression-free survival (rPFS), time to prostatespecific antigen development (TTPP) and serious adverse events (sAEs).

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Cochrane Library, EMBASE, and ClinicalTrials.gov from the date of database inception to December 31, 2020.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias assessment tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- The study included 4 clinical trials, all of which were published in English and administered a placebo to the control group. All were phase III, double-blind, randomized controlled trials.

Charakteristika der Population:

TABLE 1 | Characteristics of the eligible studies.

Study	Years	NCT Number	Pahse	Line	Masking	OS follow-up	Patients	Treatment (N)	Control (N)	Median Age (SD)	region
Karim Fazzi 2012	2008-2014	00638690	3	2	Quadruple	Up to 60 months	1187	abiraterone + prednisone (797)	prednisone + placebo (390)	69 (8.46)	multicenter
Kurtr Miller 2017	2009-2018	00887198	3	1	Quadruple	Up to 61 months	1088	abiraterone + prednisone (546)	prednisone + placebo (542)	70.3 (8.76)	multicenter
Andrew J 2020	2009-2018	00974311	3	2	Triple	up to 101 months	1199	Enzalutamide (800)	placebo (399)	68.7 (8.11)	multicenter
Nancy Devlin 2017	2010-2020	01212991	3	1	Triple	up to 3 years	1717	Enzalutamide (872)	placebo (845	71.3 (8.47)	multicenter

Qualität der Studien:

- All four trials were conducted with blinding of the participants, investigators, and outcome assessors. Data for each of the major outcome indicators were reported. Although random assignment was performed, the methods were not described in detail

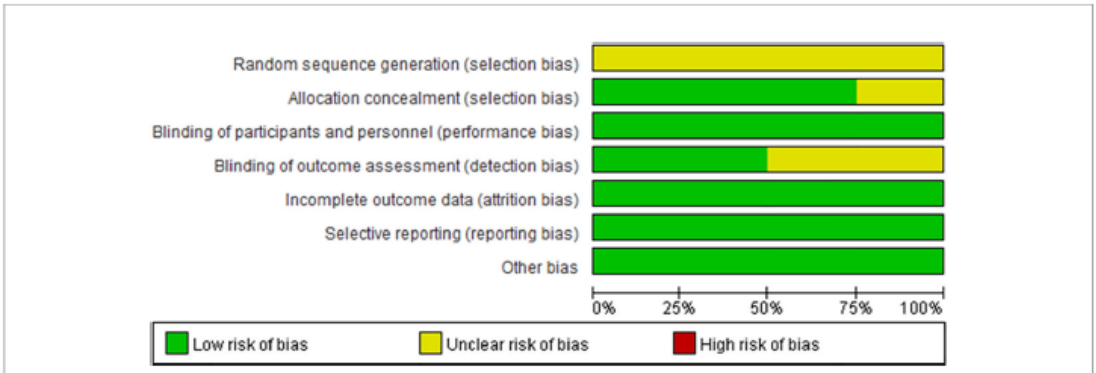
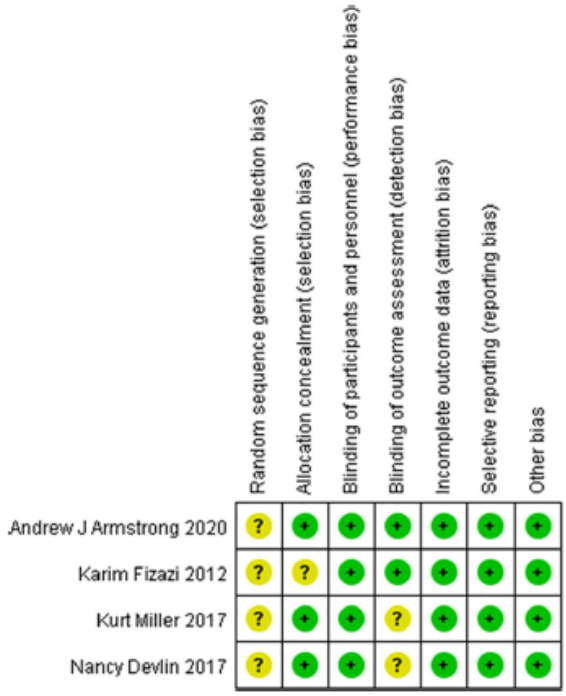
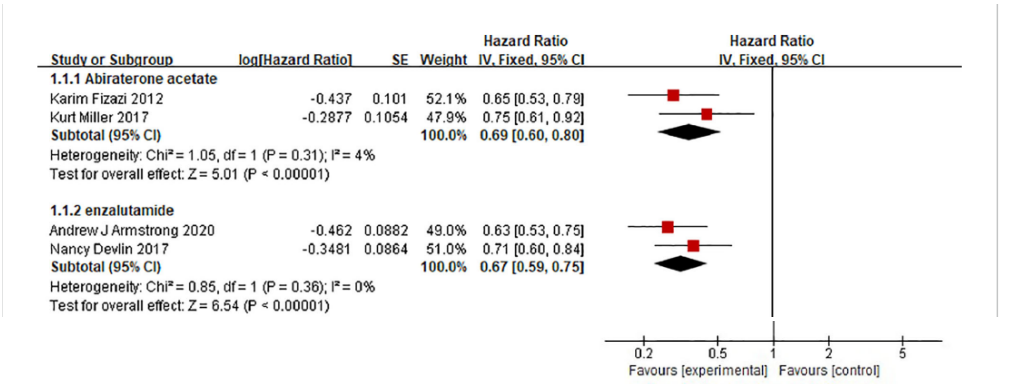


FIGURE 2 | Risk of bias summary. Green circles represent a low risk of bias; red circles represent a high risk of bias; yellow circles represent an unknown risk of bias.

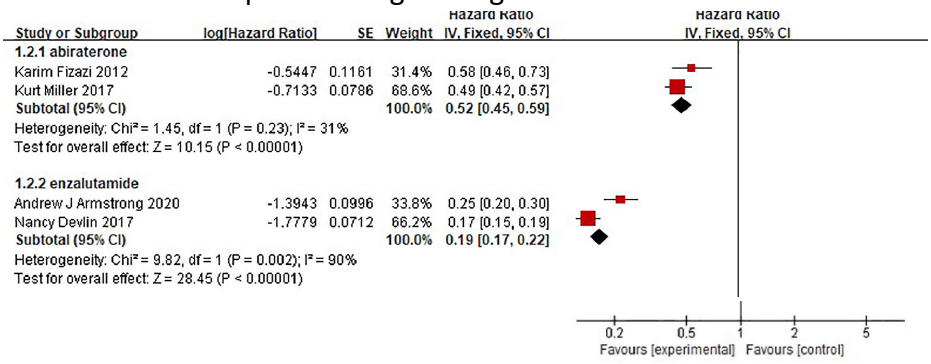


Studienergebnisse:

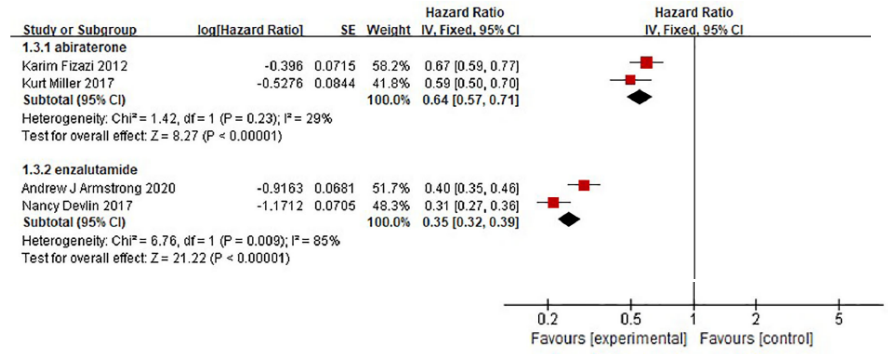
- OS:



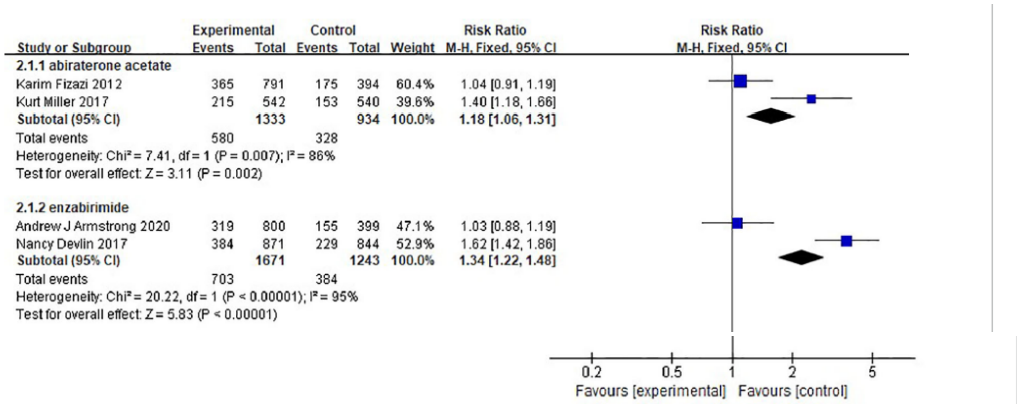
- Time to Prostate-Specific Antigen Progression:



- Radiographic PFS:



- SAE:



Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, the current evidence suggests that enzalutamide is not significantly different from abiraterone with regard to improving the OS of mCRPC patients, but it has a greater effect on TTPP and rPFS. The evidence from this study can be used when selecting a treatment option for mCRPC in clinical practice. Due to the lack of a direct comparison, the conclusions drawn from the results of the indirect comparison performed in this analysis need to be verified in high-quality prospective studies.

Kommentare zum Review.

Da die Validität des indirekten Vergleiches nicht anhand der Publikation überprüft werden kann, werden nur die Ergebnisse der Metaanalyse dargestellt. Hierbei ist zu beachten, dass die gepoolten Effektschätzer die Erst- und Zweitlinie umfassen.

Lee HY et al., 2021 [3].

Abiraterone and enzalutamide had different adverse effects on the cardiovascular system: a systematic review with pairwise and network meta-analyses

Fragestellung

Abiraterone and enzalutamide may increase the risk of cardiovascular events in patients with castrationresistant prostate cancer (CRPC).

Methodik

Population:

- patients with nonmetastatic or metastatic CRPC

Intervention:

- Abiraterone or enzalutamide

Komparator:

- placebo, prednisone, or prednisolone

Endpunkte:

- The outcome measures included the incidence of (1) any grade cardiac disorders, (2) severe grade cardiac disorders, (3) any grade hypertension, and (4) severe grade hypertension. “Cardiac disorder” and “hypertension” were defined by the Common Terminology Criteria for Adverse Events

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, and Cochrane library (CENTRAL and CDSR) were searched.
- 1990-2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Quality assessment was performed using the risk of bias (ROB) assessment tool as recommended by the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- All seven included studies were phase II or III trials that were completed between 2012 and 2015.

Charakteristika der Population:

- Six RCTs recruited patients with metastatic CRPC, but one RCT comparing between enzalutamide and placebo involved patients without metastatic disease.
- A total of 7103 patients from seven RCTs were included. Among them, 1633 were treated with abiraterone and 2601 were treated with enzalutamide; 2869 patients were treated with placebo, prednisone, or prednisolone in the control arms.

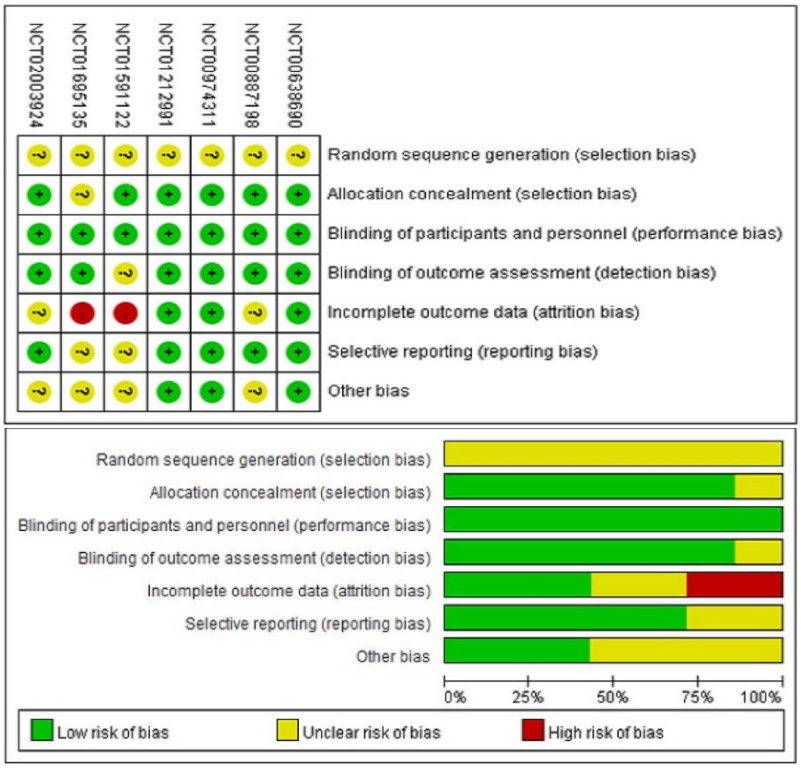
First Author	Inclusion criteria	Experimental arm		Control arm		Median follow-up (months)
		Treatment	No. of patients	Treatment	No. of patients	
Scher et al. (NCT00974311)	mCRPC	Enzalutamide	800	Placebo	399	14.2
Beer et al. (NCT01212991)	mCRPC	Enzalutamide	872	Placebo	845	22
Hussain et al. (NCT 02003924)	nmCRPC	Enzalutamide	933	Placebo	468	Enzalutamide: 18.5 Placebo: 15.1
Fizazi et al. (NCT00638690)	mCRPC	Abiraterone and prednisolone	797	Placebo	398	20.2
Ryan et al. (NCT00887198)	mCRPC	Abiraterone and prednisolone	546	Prednisolone	542	22.2
Sun et al. (NCT01695135)	mCRPC	Abiraterone and prednisolone	143	Prednisolone	71	12.9
Ye et al. (NCT01591122)	mCRPC	Abiraterone and prednisolone	157	Prednisolone	156	3.9

mCRPC: metastatic castration-resistant prostate cancer; nmCRPC: non-metastatic castration-resistant prostate cancer.

Appendix 4. Characteristics of the included studies.

Qualität der Studien:

- Most RCTs are considered high-quality studies with low ROB.



Studienergebnisse:

- Cardiac disorders:

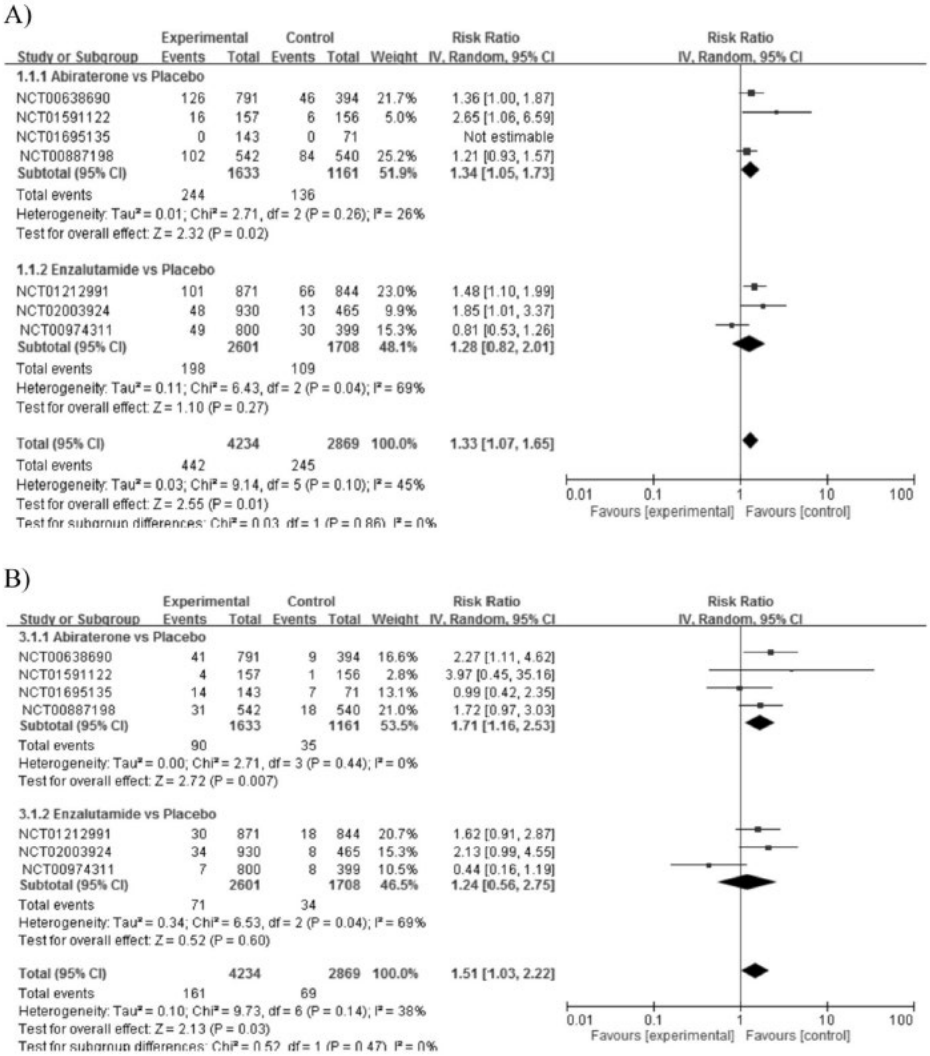


Fig. 1 Results from pairwise meta-analysis on cardiac disorders. (**a**) Any grade cardiac disorders. (**b**) High-grade cardiac disorders.

- Hypertension

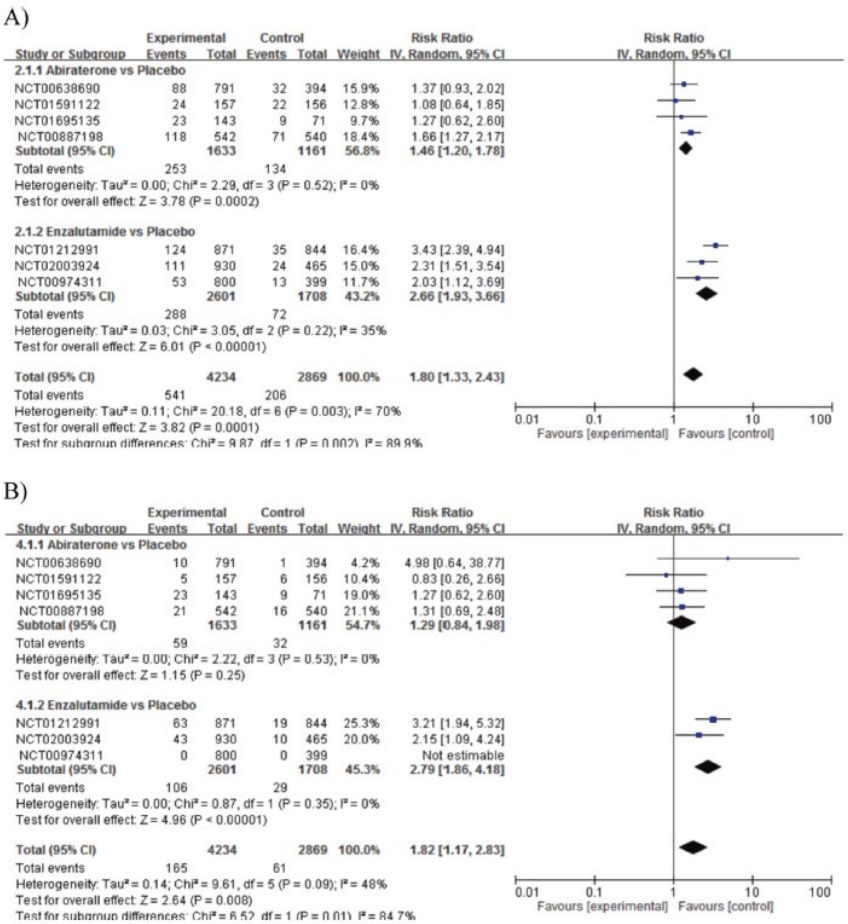


Fig. 2 Results from pairwise meta-analysis on hypertension. (a) Any grade hypertension. (b) High-grade hypertension.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our pairwise and network meta-analyses showed that abiraterone and enzalutamide had different adverse effects on the cardiovascular system. Abiraterone increased the risk of cardiac disorders and enzalutamide increased the risk of hypertension. We should take this into consideration when we are managing patients with CRPC.

Kommentare zum Review.

Es wurden nur die Ergebnisse der Metaanalyse dargestellt, da die zentralen Annahmen der Netzwerkmetaanalyse (Transitivität/Ähnlichkeit und Konsistenz) nicht in der Publikation dargestellt sind. Es liegen keine Angaben zur Therapielinie vor.

Tan G et al., 2020 [10].

The efficacy and safety of abiraterone acetate in patients with high-risk prostate cancer: a meta-analysis based on six randomized control trials

Fragestellung

The purpose of this study was to investigate the efficacy and safety of abiraterone acetate in high-risk prostate cancer patients, including metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC).

Methodik

Population:

- High-risk prostate cancer patients (including castrationresistant and castration-sensitive)

Intervention:

- Abiraterone acetate

Komparator:

- Control arm as comparison

Endpunkte:

- overall survival (OS), the time to prostate-specific antigen (PSA) progression, and progression-free survival (PFS) (according to radiographic evidence) was expressed as a hazard ratio (HR), while PSA response rate and relative adverse events were expressed as risk ratios (RR)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, Cochrane library
- To September 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- To assess the quality of included studies, we used the Jadad 5-item scale, the score of which ranged from 0 to 5, taking into account randomization, double-blinding, withdrawals, and dropouts.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of seven studies were included in the metaanalysis. Fizazi (2017) and Fizazi (2019) belonged to the same RCT. However, they had different endpoints.
- Of the 7 studies, all except James (2017), were randomized, double-blind clinical trials.

Charakteristika der Population:

- 3,190 cases were treated with AAP or AAP combined with androgen deprivation therapy (ADT), and 2,711 controls were treated with placebo plus prednisone or ADT alone.
- Four studies (11,15-17) enrolled 2,810 patients with mCRPC, while the other 3 studies (12-14) enrolled 3,116 patients with mCSPC.

Table 1 Studies characteristic

Trials	Treatment arms	Cases	Endpoints (eligible for this meta-analysis)	Setting	Jadad Score
de Bono (2011)	Abiraterone plus prednisone	797	Primary: overall survival Secondary: time to PSA progression, progression-free survival according to radiographic evidence, PSA response rate (≥50% decline in PSA level from baseline)	Pre-chemotherapy	5
	Placebo plus prednisone	398			
Ryan (2012)	Abiraterone plus prednisone	546	Primary: progression-free survival according to radiographic evidence, and overall survival Secondary: time to PSA progression, PSA response rate (≥50% decline in PSA level from baseline)	Non-pre-chemotherapy	5
	Placebo plus prednisone	542			
Sun (2016)	Abiraterone plus prednisone	143	Primary: time to PSA progression Secondary: overall survival, PSA response rate (≥50% decline in PSA level from baseline)	Pre-chemotherapy	5
	Placebo plus prednisone	71			
Ye (2017)	Abiraterone plus prednisone	157	Primary: time to PSA progression Secondary: PSA response rate (calculated for RR, which is not available for this meta-analysis)	Non-pre-chemotherapy	4
	Placebo plus prednisone	156			
James (2017)	Abiraterone plus prednisone with ADT	960	Primary: overall survival (extracted from metastatic subgroup)	Non-pre-chemotherapy	4
	ADT alone	957			
Fizazi (2017)	Abiraterone acetate and prednisone plus ADT	597	Exploratory endpoint: PSA response rate (≥50% decline in PSA level from baseline), progression-free survival according to radiographic evidence	Non-pre-chemotherapy	5
	Placebos plus ADT	602			
Fizazi (2019)	Abiraterone acetate and prednisone plus ADT	597	Primary: overall survival Secondary: time to PSA progression	Non-pre-chemotherapy	5
	Placebos plus ADT	602			

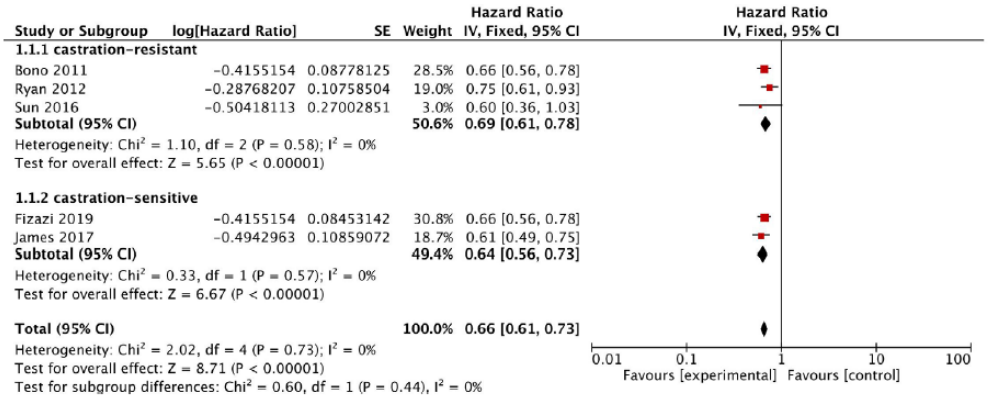
PSA, prostate-specific antigen; ADT, androgen deprivation therapy.

<u>Qualität der Studien:</u>

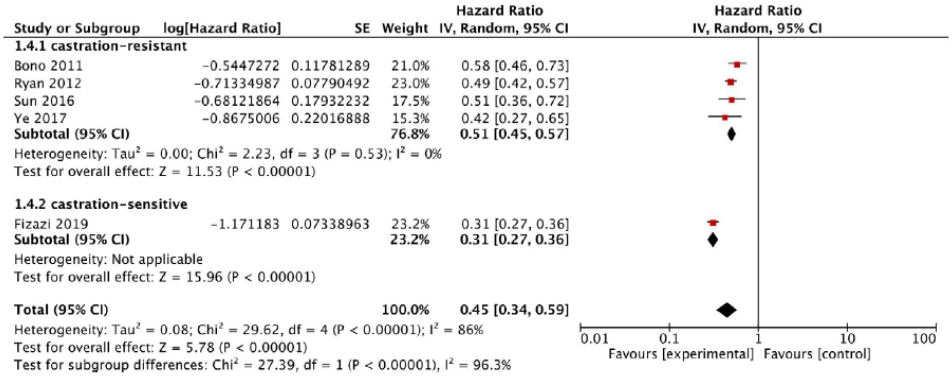
- 2 Studien Jadad Score: 4 und 5 Studien Jadad Score: 5 (siehe Abbildung unter Charakteristika der Population)

<u>Studienergebnisse:</u>

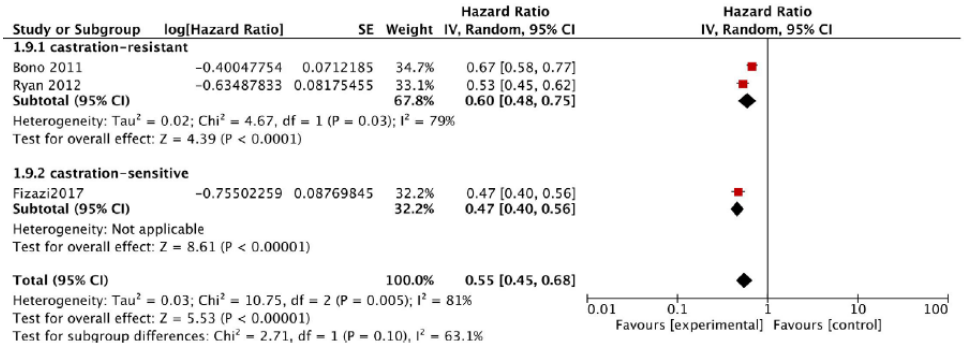
- OS:



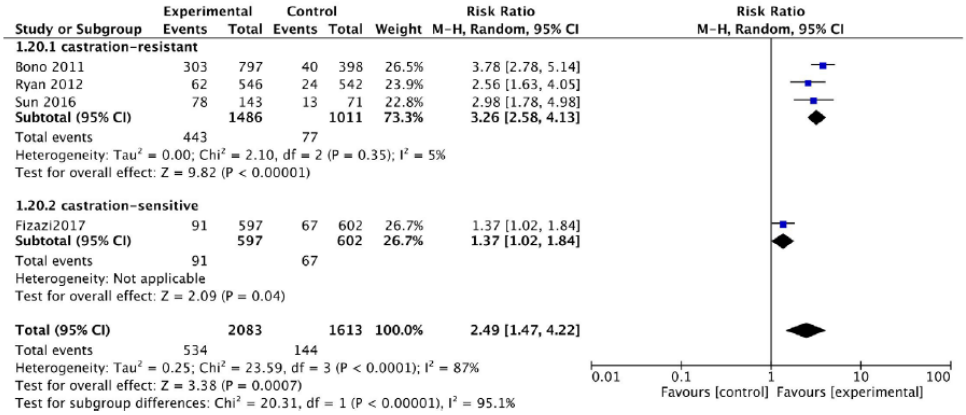
- Time to PSA progression:



PFS according to radiographic evidence:



- PSA response rate:



- Adverse events:
  - adverse events included asthenia, fatigue, back pain, constipation, arthralgia, bone pain, hypokalemia, cardiac disorder, and hypertension.
  - The pooled analysis reported that abiraterone acetate showed a higher incidence of some adverse events in high-risk prostate cancer patients, including hypokalemia (RR 2.47, 95% CI, 1.39–4.39, P=0.002; I2=86%), hypertension (RR 1.57, 95% CI, 1.37–1.79, P<0.00001; I^2=24%), cardiac disorder (RR 1.48, 95% CI, 1.03–2.13, P=0.04; I^2=75%) and arthralgia (RR 1.19, 95% CI, 1.05–1.35, P=0.007; I^2=0%), but not for asthenia, fatigue, constipation, back pain, and bone pain.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In our study, we observed the potential increase in the incidence of adverse events with the use of abiraterone acetate, mainly grade 1–2 adverse events. However, these adverse events have limited impact on the drug withdrawal rate and dose reduction rate. The mechanism of these adverse events may be related to the blockade of CYP17. The pooled analysis revealed that the incidence of arthralgia (RR 1.19), hypokalemia (RR 2.47), cardiac disorder (RR 1.48), and hypertension (RR 1.57) in the abiraterone acetate group was moderately higher than the control group. At the same time, no statistical difference was found for the other adverse events. Hypokalemia was found to be more likely to occur than the other adverse events. In line with previously published studies (19,24), our study showed that cardiac disorders and hypertension should be paid more attention to follow-up.

Kommentare zum Review

- In the studies included, the primary endpoints were not entirely consistent. James (2017) enrolled patients with nonmetastatic prostate cancer, while the other studies only permitted metastatic prostate cancer patients.
- Die Qualitätsbewertung der Primärliteratur wurde anhand der Jadad-Skala vorgenommen. Diese Bewertung ermöglicht keine umfassende Einschätzung des Verzerrungspotenzials.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2021 [5]. und Leitlinienreport [4].

Federführende Fachgesellschaft: Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)

S3-Leitlinie Prostatakarzinom; Langversion 6.2

Zielsetzung/Fragestellung

Die interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms ist ein evidenz- und konsensbasiertes Instrument, um Früherkennung, Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms zu verbessern.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

  Die Leitlinie (Version 6.2 Oktober 2021) ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig (11.05.2024). Vorgesehen sind regelmäßige modulare Aktualisierungen in einem 3-jährlichen Abstand.

Recherche/Suchzeitraum:

- Für die Version 6.0 der Leitlinie erfolgten systematische Literaturrecherchen zu insgesamt 16 Fragestellungen nach aggregierter Evidenz sowie randomisierten, kontrollierten Studien, teilweise in Form von Update-Recherchen. Die Recherchen wurden in Medline via Pubmed und der Cochrane-Datenbank durchgeführt. Ergänzend erfolgte eine systematische freie Suche in den Referenzlisten der ermittelten Studien. (Methodikeranmerkung: unterschiedliche Suchzeiträume jeweils angegeben; häufig: 18.09.2020)
- Recherche zur 4. Aktualisierung 2018: Zu allen Fragestellungen erfolgte eine spezifische systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Medline (Pubmed) und den Datenbanken der Cochrane Library (Methodikeranmerkung: unterschiedliche

Suchzeiträume jeweils angegeben). Es wurden außerdem Studien berücksichtigt, die in Referenzlisten bekannter Studien oder durch Hinweise aus der Leitliniengruppe identifiziert wurden.

LoE

- Die Klassifikation der Evidenz erfolgte nach den Kriterien des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Schema der Evidenzklassifikation des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Klasse	Beschreibung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2-	Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nicht-analytische Studien, z. B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

GoR

- Die Empfehlungsstärken drücken aus, wie sicher sich die Leitliniengruppe ist, dass der größte Teil der beschriebenen Patienten von einer Intervention profitiert. Dies richtet sich nach:
  - der Aussagekraft der Evidenz, beurteilt an Hand von: Studienqualität bzw. Verzerrungsrisiko, Konsistenz der Studienergebnisse, Übertragbarkeit, ggf. Kenntnis/Wahrscheinlichkeit von nicht veröffentlichten Studien zum selben Thema;
  - dem Nutzen-Schaden-Verhältnis;
  - alternativen Handlungsoptionen;
  - den Behandlungszielen und Präferenzen;
  - der Umsetzbarkeit im klinischen Alltag, in verschiedenen Versorgungssettings/Sektoren;
  - ethische, rechtliche sowie sonstigen Erwägungen

Tabelle 3 Einstufung der Empfehlungen

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	Soll
B	Empfehlung	Sollte
0	Empfehlung offen	kann

- Als Expertenkonsens (EK) werden Empfehlungen bezeichnet, zu denen keine Recherche nach Literatur durchgeführt wurde. In der Regel adressieren diese Empfehlungen Vorgehensweisen der guten klinischen Praxis, zu denen keine wissenschaftlichen Studien notwendig sind bzw. erwartet werden können.

Empfehlungen

Neuerungen durch die Aktualisierung: redaktionelle Überarbeitung

Kapitel 7: Diagnostik und Therapie des rezidivierten oder metastasierten Prostatakarzinoms

7.4. Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC)

7.26	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad **A**	Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom sollen über folgende Inhalte aufgeklärt werden: • Eine Heilung kann nicht erreicht werden. • Für die weitere Behandlung stehen verschiedene Optionen zur Verfügung.	
Level of Evidence **4**	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

7.27	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad **B**	Bei Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration sollten die therapeutischen Optionen und das therapeutische Vorgehen interdisziplinär beraten und festgelegt werden.	
Level of Evidence **4**	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

7.28	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad A	Folgende für eine Therapieentscheidung ausschlaggebende Faktoren sollen bedacht werden: • Symptomatik • Nebenwirkungen der Therapieoptionen • Patientenpräferenz • Komorbidität, Lebenserwartung und Lebensqualität • Progressionsdynamik • Lokalisation von Metastasen und generelle Tumorlast.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

7.29	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2021
Level of Evidence 4	Behandlungsfähigkeit für Chemotherapie ist keine eindeutig definierte Variable. Es fehlen daher Grenzwerte, ab denen Behandlungsfähigkeit gegeben bzw. nicht gegeben ist.	
	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

Zu Statement 7.29:
Chemotherapie ist eine Therapie mit relativ geringer therapeutischer Breite. Das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) ist auch bei standarddosierter Therapie die Regel und nicht die Ausnahme. Die Toxizität systemischer Therapie wird mittels Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) klassifiziert [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html]. Neben dieser objektiven Toxizität spielt die subjektive Belastung des Patienten eine wesentliche Rolle. Beide sind im Rahmen von Therapieentscheidungen (Fortsetzung der Therapie, Dosismodifikation und Therapieabbruch) strukturiert zu erfassen und zu gewichten. Therapeutische Belastungen werden eher in Kauf genommen, wenn die (vermeintlichen) Vorteile durch eine Therapie groß sind. Der Abbruch einer Therapie, eine hohe Rate an Toxizität und Dosismodifikationen sind daher Hinweise auf geringe Behandlungsfähigkeit.

7.31	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2021
EK	Bei Patienten mit progredienter Erkrankung unter chirurgischer oder medikamentöser Kastrationstherapie soll der Serumtestosteronspiegel kontrolliert werden.	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

Zu Empfehlung 7.31
Hintergrund dieser Empfehlung ist die Tatsache, dass nur bei adäquater kastrationsäquivalenter Testosteronsuppression von einer androgenunabhängigen bzw. kastrationsresistenten Erkrankung ausgegangen werden kann. Daher wird ein Serumtestosteronspiegel unter 20-50 ng/dl angestrebt und dokumentiert (Definition der Kastrationsresistenz in Anlehnung an die EAU-Leitlinie: Serumtestosteron <50 ng/dl bei gleichzeitiger biochemischer [drei aufeinanderfolgende PSA-Anstiege mit einwöchigem Abstand, die zwei Anstiege um 50 % über Nadir ergeben, und ein PSA-Spiegel >2 ng/mL) oder radiologischer Progression [675,820]. Bei progredienter Erkrankung ist der Testosteronspiegel zu kontrollieren. Die Progredienz der Erkrankung kann sich klinisch, biochemisch (s. Definition oben) oder in der Bildgebung zeigen.

7.4.2. Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC)

7.4.2.1. Asymptomatische oder gering symptomatische Patienten

7.34	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung unter Androgendeprivation kann unter Aufklärung über Nutzen und Nebenwirkungen eine Umstellung der Behandlung angeboten werden. Die spezifischen Voraussetzungen und Nebenwirkungen der Therapien sollen dabei berücksichtigt werden.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

7.35	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad A	Wenn sich ein Patient mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung gegen ein abwartendes Verhalten und für die Umstellung der Behandlung entschieden hat, soll eine der folgenden Optionen angeboten werden: (alphabetische Reihenfolge) • Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) • Docetaxel • Enzalutamid Zur Differenzialtherapie siehe Empfehlungen 7.36 und 7.37.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [835-838]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

Zu Empfehlung 7.34 und 7.35:
Zur Therapie von Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung liegen Daten randomisierter Studien zu Formen der Antihormontherapie mit Abirateron oder Enzalutamid, sowie der Chemotherapie mit Docetaxel vor. Die in der Leitlinie ab 2014 gelistete Immuntherapie mit Sipuleucel-T ist seit Mitte 2015 nicht mehr in Europa verfügbar. Abirateron und Enzalutamid wurden gegen Placebo, Docetaxel gegen Mitoxantron getestet. Abirateron wird standardmäßig in Kombination mit Prednison oder Prednisolon gegeben. Die Empfehlungen für diese Patientenpopulation beruhen auf den Einschlusskriterien für Therapie mit Docetaxel [835, 837], Abirateron [836] und Enzalutamid [838] bei Patienten ohne Vortherapie in diesem Krankheitsstadium. […] Ob eine Chemotherapie mit Docetaxel schon bei asymptomatischen Patienten mit alleinigem PSA-Anstieg oder bei durch Bildgebung nachgewiesener Progression zu beginnen ist, ist Gegenstand kontroverser Diskussionen. In der Subgruppenanalyse von TAX-327 [837, 840] wurde auch bei Patienten ohne Schmerzsymptomatik, bei Patienten ohne viszerale Metastasierung und bei Patienten mit minimal symptomatischer Erkrankung eine Verlängerung der Überlebenszeit im Vergleich zu Mitoxantron erzielt. Eine randomisierte kontrollierte Studie zum Nutzen einer frühen Therapie bei asymptomatischen Patienten versus späterer Therapie bei symptomatischen Patienten gibt es bisher nicht.

7.36	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad B	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung sollte (alphapetische Reihenfolge) • Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) oder • Enzalutamid angeboten werden.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [836,838]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

7.37	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung kann Docetaxel angeboten werden.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [835,837]	
	Gesamtabstimmung: 96 %	

Zu Empfehlung 7.36:
Abirateron: […] Die COU-AA-302 Studie (n = 1088) zeigte einen Überlebensvorteil für Abirateron in Kombination mit Prednison im Vergleich zu Placebo mit Prednison (medianes Gesamtüberleben: 34,7 vs. 30,3 Monate, HR: 0,81, 95 % KI: 0,70-0,93, p = 0,0033) [841]. Das vordefinierte Signifikanzniveau (0,001) wurde in dieser Studie nicht erreicht. Da bei Progredienz der Erkrankung ein Crossover vom Placebo- zum Abirateron-Arm erlaubt war, ist die Aussagefähigkeit des Endpunktes Überlebenszeit eingeschränkt. […] Eingeschlossen wurden nur Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1). Patienten mit viszeralen Metastasen wurden nicht in die Studie eingeschlossen. […] Abirateron ist in Kombination mit Prednison/Prednisolon zugelassen zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist [842].
Enzalutamid: […] Die Zulassungsstudie PREVAIL umfasste 1.717 Chemotherapie-naive Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom. Es wurden nur Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) eingeschlossen. Im Gegensatz zur COU-AA302-Studie mit Abirateron war der Einschluss von Patienten mit einer viszeralen Metastasierung in der PREVAIL-Studie erlaubt. Bei Studienbeginn wiesen 11,2 % der Patienten im Enzalutamid- und 12,5% der Patienten im Placebo-Arm eine viszerale Metastasierung mit pulmonalen und/oder hepatischen Metastasen auf [843]. Sowohl in der Interimanalyse [838] als auch in der Langzeitanalyse zeigte sich ein Überlebensvorteil für Enzalutamid gegenüber Placebo [844] (medianes Gesamtüberleben: 35,3 vs. 31,3 Monate, HR: 0,77, 95 % KI: 0,67-0,87, p=0,0002). Das als koprimärer Endpunkt definierte radiologisch progressionsfreie Überleben wurde lag unter Enzalutamid bei 20 Monaten vs. 5,4 Monaten im Kontrollarm (HR 0,32; p<0,00001) [844].[…]
Unsicherheit herrscht derzeit noch zur Sequenztherapie [847, 848]. Überlegungen und Empfehlungen sind in Kapitel 7.4.2.3 zusammengefasst.

Zu Empfehlung 7.37:
Die TAX-327 Studie (n =1.006, Karnofsky-performance status ≥ 60 %) zeigte einen Überlebensvorteil von 2,9 Monaten (Spanne null bis sieben Monate) bei dreiwöchentlicher Gabe von Docetaxel im Vergleich zu den beiden anderen Armen (wöchentlich Docetaxel niedriger dosiert, dreiwöchentlich Mitoxantron; Randomisierung 1:1:1) für die Gesamtgruppe [835,837].[…] Die zurückhaltende Empfehlung für den Einsatz von Docetaxel berücksichtigt die höhere Rate schwerer Nebenwirkungen unter Docetaxel.

7.4.2.2. Symptomatische Patienten

7.38	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad A	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, symptomatischer progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand soll eine systemische Therapie, bei Bedarf in Kombination mit symptombezogener und supportiver Therapie, angeboten werden. Zur Differenzialtherapie siehe Empfehlungen 7.39, 7.40, 7.41.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [837,836,835,851].	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

7.39	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, symptomatischer und progredienter Erkrankung kann Docetaxel in zwei- oder dreiwöchigen Dosierungsschemata angeboten werden.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [837,835]	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

Zu Empfehlung 7.38:
[…] Ein guter Allgemeinzustand wird von der Leitliniengruppe definiert als ECOG < 2 oder Karnofsky-Index ≥ 70 %. Die Beschreibung der lokalen Therapieverfahren bei Knochenmetastasen finden sich im Kapitel 7.6 „Therapie von Knochenmetastasen“. In den Studien, die die weiteren Therapieoptionen untersuchen, wurden unterschiedliche Einschlusskriterien verwendet, daher sind die Ergebnisse nur schwer vergleichbar. Vergleichende Studien oder Studien zu Kombinationen der Therapieoptionen liegen bisher nicht vor.
Patienten mit Z. n. initialer Hormon-Chemotherapie oder intensivierter Hormontherapie mit Abirateron (+ Prednison oder Prednisolon) oder Apalutamid (ggf. noch Enza in Abhängigkeit des Zulassungsstatus) stellen in diesem Zusammenhang eine Gruppe dar, für die formal keine Datenlage im Rahmen von Studien existiert, da dieser Therapieansatz zum Zeitpunkt der Rekrutierung dieser Studien noch nicht existierte. Dennoch wird hier ein Analogieschluss von der Leitliniengruppe favorisiert.
Zu Empfehlung 7.39:
Die Studienlage zu Docetaxel bei Patienten ohne Vortherapie in diesem Krankheitsstadium ist im Hintergrundtext zu Empfehlung 7.37 dargestellt.

7.40	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, symptomatischer und progredienter Erkrankung kann (alphabetische Reihenfolge) · Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) oder · Enzalutamid angeboten werden.	
A	Patienten sollen darüber aufgeklärt werden, dass in der Zulassungsstudie nur Patienten mit gering symptomatischer Erkrankung behandelt wurden.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [836,838]	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

Zu Empfehlung 7.40:
Die Studienlage zu Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) und Enzalutamid bei Patienten ohne Vortherapie in diesem Krankheitsstadium ist im Hintergrundtext zur Empfehlung 7.36 dargestellt. Beide Wirkstoffe sind nur für die Anwendung bei asymptomatischen oder mild symptomatischen Patienten zugelassen [842, 846]. Mild symptomatisch bzw. asymptomatisch wurde in den Zulassungsstudien definiert als ein BPI-SF von < 3 als stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden.

7.41	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad A	Patienten mit kastrationsresistenter, symptomatischer, progredienter Erkrankung und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG ≥ 2, Karnofsky-Index < 70) soll eine symptombezogene Therapie angeboten werden.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

7.42	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG ≥ 2, Karnofsky-Index < 70) kann zusätzlich eine der folgenden Therapieoptionen angeboten werden: (alphabetische Reihenfolge) • Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) • Chemotherapie, wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist • Enzalutamid • Steroide (Dexamethason, Prednisolon, Prednison)	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens basierend auf [835,837,836,838]	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

Zu Empfehlung 7.41 und 7.42:
Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand (ECOG ≥ 2, Karnofsky-Index < 70 %) und Patienten mit Einschränkungen im Geriatrischen Assessment weisen eine eingeschränkte Behandlungsfähigkeit auf. Es gibt keine randomisierten Studien für die Therapie von Patienten mit progredienter Erkrankung und einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG ≥ 2). In den Studien zu Abirateron (ECOG: 0-1), Docetaxel (Karnofsky-Index ≥ 60 %), Enzalutamid (ECOG: 0-1) waren keine oder nur wenigen Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand eingeschlossen. Daher wird für diese Patienten eine symptombezogene Therapie empfohlen. […]
Nur wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist, kann eine Chemotherapie mit Docetaxel angeboten werden. Die Studienlage zu

7.4.2.3. Therapiesequenz nach Vortherapie mit mindestens einer neuen hormonellen Substanz (new hormonal agent)

7.43	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad **B**	Patienten mit Progress unter einer neuen hormonellen Substanz (new hormonal agent) sollte ein Wechsel der Therapiestrategie angeboten werden.	
Level of Evidence **4**	Expertenkonsens basierend auf [852]	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

7.44	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad **A**	Patienten mit Progress nach einer Vortherapie, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, soll eine Testung auf BRCA 1/2 -Mutationen angeboten werden.	
Level of Evidence **1-**	Literatur: [853,854]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

7.45	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad **A**	Bei Nachweis einer *BRCA1/2* Mutation soll eine Therapie mit Olaparib angeboten werden.	
Level of Evidence **1-**	Literatur: [853,854]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

Zu Empfehlung 7.43
Der Nachweis der Wirksamkeit neuer hormoneller Substanzen beim hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinom sowie beim hoch Risiko nmCRPC (M0CRPC) beeinflusst - ebenso wie der Einsatz von Docetaxel beim metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom - die gesamte Sequenz der Folgetherapien. Unter dem Begriff einer neuen hormonellen Substanz werden Abirateron, Apalutamid, Darolutamid oder Enzalutamid zusammengefasst.
Die Wahl der jeweiligen Therapieoption richtet sich nach dem patientenindividuellen Therapieziel auf der Basis des Shared-Decision-Making von Patient und Arzt unter Berücksichtigung der Vortherapie und sorgfältiger Abwägung von Nutzen und potenziellem Schaden.

Hierbei sind insbesondere auch die Ergebnisse der Studien zum Wechsel des Wirkprinzips (Mode of Action) mit Einsatz von Cabazitaxel [852] oder von Olaparib [853,854] nach Vortherapie mit einem der neueren Androgenrezeptor-gerichteten Therapien zu berücksichtigen. Ein Wechsel des Therapieprinzips wird auch durch molekularbiologische Untersuchungen zu Resistenzmechanismen gegen eine gegen den Androgen-Rezeptor gerichtete Therapie gestützt [855,856], so dass Empfehlung 7.45 allgemein als Expertenkonsens formuliert wurde.

7.4.2.4. Therapiesequenzen nach Docetaxel

7.46	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad A	Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel soll eine der folgenden Therapieoptionen, bei Bedarf in Kombination mit symptombezogener und supportiver Therapie, angeboten werden: (alphabetische Reihenfolge) • Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) • Cabazitaxel • Enzalutamid Zur Differenzialtherapie siehe Empfehlungen 7.47 - 7.49.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [861-868]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

Die Empfehlung beruht auf den Einschlusskriterien der Zulassungsstudien zu Abirateron, Cabazitaxel und Enzalutamid und Radium-223. Die Zulassungsstudien werden in den Empfehlungen 7.47 und 7.49 diskutiert. Ein guter Allgemeinzustand wurde von der Leitliniengruppe definiert als ECOG 0-1 oder Karnofsky ≥ 70.
Zur Abwägung einer Chemotherapie mit Cabazitaxel versus Abirateron/Enzalutamid verweisen wir auf die Daten der CARD-Studie, siehe Hintergrundtext zu Empfehlung 7.48 [852]. Eine Docetaxel-Retherapie ist möglich bei Patienten, die auf eine Vorbehandlung gut und mit wenigen Nebenwirkungen angesprochen haben. Eine Docetaxel-Retherapie erfolgt individualisiert. Daten randomisierter Studien mit Festlegung von Selektionskriterien liegen nicht vor.

7.47	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel kann (alphabetische Reihenfolge) · Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) oder · Enzalutamid angeboten werden. In der jeweiligen Zulassungsstudie wurde eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt.	
Level of Evidence 1+	Literatur: Abirateron: [861,862] Enzalutamid [864]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

Unter Therapie mit Abirateron wurde nach einem medianen Follow-up von ca. zwölf Monaten in einer Interimsanalyse eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um im Median 3,9 Monate im Vergleich zu Placebo gezeigt [861]. In die randomisierte kontrollierte Studie (1.195 Patienten, 2:1-Randomisierung) waren asymptomatische und symptomatische Patienten mit sehr gutem Allgemeinzustand einbezogen (90 % ECOG 0-1), die vorher mindestens eine Chemotherapie erhalten hatten. Die Raten an Nebenwirkungen sind im Vergleich zu einer Chemotherapie geringer. Die Nebenwirkungen gründen vor allem auf der mineralokortikoiden Wirkung des Medikaments, zu nennen sind insbesondere Hypokaliämie, Hypertonie

und Flüssigkeitsretention/Ödeme. In der Folgeauswertung [862] verstärkte sich der Vorteil bei einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit von im Median 4,8 Monaten (15,8 Monate versus 11,2 Monate; HR: 0,74, 95 % KI: 0,64–0,86; p < 0,001). Im Vergleich zu Placebo zeigte Abirateron einen signifikanten Effekt auf verschiedene Endpunkte (progressionsfreies Überleben, biochemische und bildgebende Remission und Symptomatik) [863]. Bei Patienten mit niedrigen Lebensqualitätswerten zu Beginn der Studie verbesserte sich die Lebensqualität bei mehr Patienten, die Abirateron erhielten im Vergleich zu Placebo (definiert als eine Verbesserung des FACT-P um 10 Punkte). Abirateron ist in Kombination mit Prednison / Prednisolon zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist, zugelassen [842].
Zur erneuten Therapie mit Abirateron, falls dieses bereits vor der Therapie mit Docetaxel eingesetzt wurde, sind derzeit keine Daten verfügbar.
Der Androgenrezeptorblocker Enzalutamid zeigte in einer randomisiert kontrollierten Studie mit 1.199 Patienten (2:1 Randomisierung) in gutem Allgemeinzustand (EGOG 0-2) mit progredienter Erkrankung nach Therapie mit Docetaxel einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben von im Median 4,8 Monaten (18,4 Monaten versus 13,6 Monaten unter Placebo; HR: 0,63, 95 % KI: 0,53-0,75; P < 0,001) [864]. Unter anderem waren Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen Krampfanfall von der Studie ausgeschlossen. Im Vergleich zu Placebo verlängerte Enzalutamid das progressionsfreie Überleben (8,3 Monate vs. 2,9 Monate; HR: 0.40, 95 % KI: 0,35-0,47, p < 0,001) und die Zeit bis zur PSA-Progression (8,3 Monate vs. 3,0 Monate; HR: 0,25, 95 % KI: 0,20-0,30, p < 0,001) und verbesserte die Lebensqualität (definiert als eine Verbesserung des FACT-P um 10 Punkte). Sehr häufige Nebenwirkungen in der klinischen Phase III Studie waren Kopfschmerzen und Hitzewallungen. Krampfanfälle traten nur bei Patienten im Enzalutamid-Arm (n = 6, 0,8 %) auf. Enzalutamid ist seit Juni 2013 zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom zugelassen, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet [846].

7.48	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel kann Cabazitaxel angeboten werden. In der Zulassungsstudie wurde eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [865]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

Zum Einsatz von Cabazitaxel liegen Daten von drei randomisierten Studien vor. In der Zulassungsstudie wurde Cabazitaxel im Unterschied zu Abirateron und Enzalutamid (jeweils gegen Placebo) versus Mitoxantron (jeweils in Kombination mit Prednison) getestet. Die Randomisierung erfolgte 1:1. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 67,5 Jahren und es wurden überwiegend (ca. 92 %) Patienten mit ECOG 0-1 eingeschlossen. Die eingeschlossenen Patienten wiesen alle eine ausgeprägte Metastasierung auf. Im Vergleich zu Mitoxantron wurde unter Cabazitaxel eine mittlere Lebensverlängerung um 2,4 Monate (15,1 Monate vs. 12,7 Monate, HR: 0,70; 95 % KI: 0,59-0,83, p < 0.0001) und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um 1,4 Monate (2,8 Monate vs. 1,4 Monate, HR: 0,74; 95 % KI: 0,64-0,86, p < 0,0001) erreicht [865]. Signifikante Effekte auf weitere Endpunkte (Tumor Response und PSA-Response) konnten gezeigt werden, wohingegen die Unterschiede in der Symptomatik nicht signifikant waren. Daten zur Lebensqualität liegen nicht vor. Die Leitliniengruppe will besonders auf die potentiellen Nebenwirkungen des Medikaments hinweisen, v. a. febrile Neutropenie. Dies schließt auch behandlungsbedingte Todesfälle ein. In der deutschen Behandlungsrealität ist die Therapie-assoziierte Mortalität niedriger als in der Zulassungsstudie [874].
In der PROSELICA-Studie mit 1.200 Patienten wurde eine niedrigere Dosierung von 20mg/m2 mit der bislang empfohlenen Cabazitaxel-Dosierung von 25mg/ m2 randomisiert verglichen. Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt und konnte zeigen, dass die niedrigere Dosierung weder bezüglich des Gesamtüberlebens noch bezüglich des progressionsfreien Überlebens unterlegen ist. Gleichzeitig wies die reduzierte Dosierung von 20mg/ m2 ein deutlich günstigeres Nebenwirkungsprofil als die bislang eingesetzte Standarddosierung auf. So konnte insbesondere die Rate febriler Neutropenien deutlich gesenkt werden (2,1 % vs. 9,2 %). Ebenso wurden deutlich weniger Hämaturie, Diarrhoe und Fatigue beobachtet [875]. Beim Einsatz von Cabazitaxel ist ein sorgfältiges Monitoring und Erfahrung im Umgang mit Chemotherapien unerlässlich. Eine Verabreichung von Cabazitaxel erfolgt nur durch erfahrene Ärzte,

wobei ein sorgfältiges Monitoring unerlässlich ist. Cabazitaxel ist zugelassen in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind [876].
In der CARD-Studie wurden insgesamt 255 Patienten randomisiert mit Cabazitaxel 25mg/m2 alle drei Wochen oder Abirateron (+ Prednion/ Prednisolon) bzw. Enzalutamid behandelt [852]. Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war eine Vortherapie mit Docetaxel und dem jeweils anderen AR-gerichteten Medikament mit einer Ansprechdauer von weniger als 12 Monaten [852]. Die Cabazitaxel-Therapie führte zu einer Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit mit 13,6 Monaten versus 11 Monaten unter dem zweiten AR-gerichteten Medikament (HR 0.64; p=0,008) [852]. Auch die mediane Zeit bis zum radiologischen Progress (8,8 vs. 4,4 Monate; HR 0,54; p<0,001) und das progressionsfreie Überleben (4,4 vs. 2,7 Monate; HR 0,52; p<0,001) wurde durch Cabazitaxel signifikant verlängert [852]. In einer zusätzlich durchgeführten posthoc Analyse wurde der Einfluss des jeweils eingesetzten AR-Medikaments auf die Studienergebnisse untersucht. Der Vorteil von Cabazitaxel blieb jedoch unabhängig davon bestehen, ob die Patienten als zweites orales Therapeutikum Abirateron (HR 0,44) oder Enzalutamid (HR 0,57) erhielten.

7.49	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad 0	a. Radium-223 kann Patienten angeboten werden, die ein kastrationsresistentes, progredientes Prostatakarzinom mit symptomatischen ossären Metastasen (ohne bekannte viszerale Metastasen) sowie einen guten Allgemeinzustand aufweisen und die mindestens zwei vorausgehende systemische Therapieoptionen in dieser Indikation erhielten oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist.	
Empfehlungsgrad A	b. Radium-223 soll nicht in Kombination mit Abirateron und Prednison/ Prednisolon angewandt werden.	
Level of Evidence 1+	Literatur: a. [851,869,870] b. [871]	
	Gesamtabstimmung: a. 100 %, b. 100 %	

Das radioaktive Nuklid Radium-223 ist ein Alpha-Strahler mit einer sehr kurzen Reichweite. Radium-223 war in der europäischen Union im November 2013 für die Therapie von Patienten mit kastrationsresistentem, ossär metastasiertem Prostatakarzinom ohne Hinweis auf bekannte viszerale Metastasierung zugelassen worden. Aufgrund von Sicherheitsbedenken wurde die Zulassung im Juli 2018 begrenzt auf Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom (Metastasen im Knochen ohne bekannte viszerale Metastasen), die bereits zwei andere vorherige Therapieoptionen erhielten sowie Patienten, die keine anderen systemischen Therapieoptionen erhalten können. Aufgrund von Hinweisen auf ein erhöhtes Frakturrisikos in der Kombinationstherapie wurde empfohlen, Radium-223 nicht in Kombination mit Abirateron plus Prednison/Prednisolon einzusetzen [877,878].
Diese Einschränkung der Zulassung ist aufgrund der Sicherheitsbedenken nachvollziehbar. Sie definiert jetzt aber Indikationen für den Einsatz, für die es keine explizite Zulassungsstudie gibt. Basis der Zulassung von 2013 war ALSYMPCA, eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit 921 Patienten [851]. Die Patienten waren 2:1 zugunsten des Verum-Arms randomisiert worden. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war primärer Studienpunkt von ALSYMPCA. Radium-223 führte zu einer signifikanten Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 14,9 vs. 11,3 Monaten (HR 0,70; p<0,001) [851]. Bei Gabe von Radium-223 ab der Drittlinientherapie war der Median der Überlebenszeit in Registeranalysen sehr ähnlich und lag zwischen 10,9 – 11,1 Monaten [879].
Radium-223 führte in ALSYMPCA auch zur Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten belastender Komplikationen. Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag unter Radium-223 bei 58 % vs. 65 % im Placebo-Arm. Nur Thrombozytopenien traten mit 7% häufiger unter Radium-223 als in der Kontrolle auf [870].
Einer der Gründe der Zulassungseinschränkung durch die EMA waren Daten von ERA-223, einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie bei 806 Chemotherapie-naiven Patienten mit progredientem, kastrationsresistentem, asymptomatischem oder gering symptomatischem Prostatakarzinom. Verglichen wurde Abirateron (plus Prednison/Prednisolon) + Radium-223 versus Abirateron (plus Prednison/Prednisolon). Primärer Endpunkt war „symptomatic skeletal event-free survival“, definiert als ossäre Ereignisse oder Tod. Das Studienziel wurde nicht erreicht. Frakturen traten bei 29% der Patienten im Radium-223- und bei 11 % im Kontrollarm auf [877,878].

Radium-223 ist weiterhin eine Therapieoption bei Patienten mit symptomatischen ossären Metastasen ohne Nachweis viszeraler Metastasen. Ausdrücklich wird auf die weiteren Optionen der supportiven Therapie bei ossären Metastasen einschließlich lokaler Maßnahmen wie der Strahlentherapie und der systemischen Gabe von Bisphosphonaten oder Denosumab hingewiesen [866–868]. Die Publikation weiterer Daten zur Kombination von Radium-223 mit neuen Formen der Hormontherapie stehen aus [880].

7.50	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung nach Chemotherapie mit Docetaxel und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG ≥ 2, Karnofsky < 70) kann zusätzlich zur symptombezogenen Therapie eine der folgenden Therapieoptionen angeboten werden: (alphabetische Reihenfolge) • Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) • Chemotherapie, wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist • Enzalutamid • Steroide (Dexamethason, Prednisolon, Prednison)	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens basierend auf Referenzen zu 7.49 und [103,191,872].	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

Zur Behandlung von Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand (ECOG ≥ 2, Karnofsky < 70) liegen kaum Daten vor. In den Zulassungsstudien (siehe Empfehlungen 7.47 - 7.49) wurden jeweils Patienten mit ECOG 0-2 eingeschlossen, allerdings lag die Anzahl eingeschlossener Patienten mit ECOG = 2 nur bei etwa 10 %. Für Patienten mit ECOG > 2 liegen keine Daten vor.

7.51	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad 0	Für Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung in gutem Allgemeinzustand kann nach Ausschöpfen der empfohlenen Therapieoptionen (siehe Empfehlung 7.46) ein Therapieversuch mit Lutetium-177-PSMA auf Basis der Empfehlung einer interdisziplinären Tumorkonferenz angeboten werden.	
Level of Evidence 3	Literatur: [873]	
	Gesamtabstimmung: 93 %	

Mit 177Lu-PSMA-Liganden findet sich ein neuer Ansatz zur Radionuklid-Therapie in der klinischen Erprobung [882]. In einer Übersichtsarbeit von 2019 wurden Ergebnisse von 671 Patienten aus 16 Studien zusammengefasst. Dabei zeigte sich bei 75 % der Patienten unter 177Lu-PSMA ein Rückgang des PSA-Wertes [873]. Diese wurde auch in der offenen, randomisierten Phase-II-Studie TheraP zum Vergleich von 177Lu-PSMA versus Cabazitaxel bestätigt. In die Studie eingeschlossen werden konnten dabei nur Patienten mit einem PSA-Wert > 20ng/ml und einer PSMA-positiven Erkrankung im PSMA-PET-CT. Nicht eingeschlossen werden konnten dagegen Patienten, die in einem zusätzlich durchgeführten FDG-PET-CT FDG-positive Metastasen ohne PSMA-Positivität aufwiesen. In dieser selektionierten Patientengruppe war die Rate von Patienten mit einem Rückgang des PSA-Wertes um >50 % signifikant höher unter 177Lu-PSMA mit 65 vs. 37 % signifikant höher als unter Cabazitaxel. Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten stehen aus [883].
Nebenwirkungen von 177Lu-PSMA-Liganden sind hämatologisch (Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytopenie), renal und betreffen die Speicheldrüsen. 177Lu-PSMA ist bisher nicht als Arzneimittel zugelassen.

7.4.2.5. Therapiesequenz nach Androgenrezeptor-gerichteter Behandlung

7.52	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Androgenrezeptor-gerichteter Therapie kann eine Sequenztherapie unter Verwendung eines der anderen wirksamen Arzneimittel (siehe Empfehlung 7.46) angeboten werden.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

Die Sequenztherapie nach Androgenrezeptor-gerichteter Behandlung ist in kurzer Zeit zur täglichen Praxis geworden. Inzwischen liegen erste Daten zum Einfluss des sequenziellen Einsatzes von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und u. a. vor [853,854,852]. Derzeit kann nicht abschließend beurteilt werden, ob eine zweite Androgenrezeptor-gerichtete Behandlung nach Progress unter der Erstlinienbehandlung mit dem jeweils anderen Wirkstoff möglicherweise weniger effektiv ist als eine Chemotherapie in der Zweitlinie. Festzuhalten ist allerdings, dass in den bislang vorliegenden retrospektiven Studien mit Enzalutamid nach Abirateron ein geringeres PSA-Ansprechen erzielt wird als in einer früheren Therapielinie [884]. Ähnliches scheint für Abirateron nach Enzalutamid zu gelten. Ursachen für diese mögliche Kreuzresistenz sind Gegenstand aktueller Untersuchungen (Vgl. Empfehlung 7.43).
In einer Crossover-Studie mit Abirateron gefolgt von Enzalutamid versus vice versa zeigte die Sequenz Abirateron gefolgt von Enzalutamid eine signifikant bessere Wirksamkeit in Bezug auf den PSA Progress (HR 0,66), während Enzalutamid gefolgt von Abirateron wenig Aktivität zeigte [848]. Auch eine Kombination von Enzalutamid plus Abirateron nach Enzalutamid ist nicht wirksam [847]. Diese Daten könnten laut EAU Leitlinie darauf hindeuten, dass eine Sequenz Abiraterone gefolgt von Enzalutamid zu bevorzugen wäre, sofern ausschließlich eine Therapie mit gegen den Androgenrezeptor gerichteten Substanzen möglich ist.
Von den verschiedenen medikamentösen Optionen für die androgenunabhängige bzw. kastrationsresistente klinische Situation ist für Prednisolon nicht nur ein Ansprechen des PSA-Verlaufs und damit möglicherweise der klinischen Progression, sondern auch eine positive Beeinflussung der patientenrelevanten Endpunkte Schmerz, Appetitlosigkeit, Müdigkeit und allgemeine Lebensqualität nachgewiesen, die in der palliativen Therapiesituation von herausragender Bedeutung sind [885]. Deshalb wurde Prednisolon bei symptomatischen Patienten im Rahmen dieser Leitlinie eine prominente Stellung zuerkannt. Dies deckt sich mit der Einschätzung der niederländischen Leitlinie. Auch für die niedrig dosierte Gabe von Dexamethason (0,5 mg/Tag) wurde ein Absinken des PSA-Wertes bei ca. 50 % (49/102) der untersuchten Patienten beschrieben [886]. Da eine vergleichende Studie für die Wirksamkeit der verschiedenen Steroide nicht vorliegt, sind in der Empfehlung alle drei derzeit eingesetzten Substanzen genannt.

7.5. Lokale Therapie bei metastasiertem Prostatakarzinom

7.5.2. Perkutane Strahlentherapie und radikale Prostatektomie

7.54	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad B	a. Patienten mit einem neu diagnostizierten, oligometastasierten Prostatakarzinom sollten zusätzlich zur systemischen Therapie eine perkutane Strahlentherapie der Prostata erhalten.	
Empfehlungsgrad B	b. Die externe Strahlentherapie (EBRT) sollte hypofraktioniert verabreicht werden, die Strahlendosis sollte eine Äquivalenzdosis von 72 Gy in 2 Gy-Standardfraktionierung nicht überschreiten.	
Level of Evidence 1-	Literatur: [888,887]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

7.55	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad 0	Die perkutane Strahlentherapie der Prostata kann beim oligometastasierten Prostatakarzinom mit einer erweiterten systemischen Therapie kombiniert werden (Androgendeprivation (ADT) simultan, Docetaxel sequentiell).	
Level of Evidence 1-	Literatur: [887]	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

7.56	Evidenzbasierte Empfehlung / Statement	neu 2021
	a. Die radikale Prostatektomie ist als Therapieoption beim oligometastasierten Prostatakarzinom nicht hinreichend durch Evidenz belegt.	
Empfehlungsgrad 0	b. Die radikale Prostatektomie kann beim oligometastasierten Prostatakarzinom nach Diskussion in einer interdisziplinären Tumorkonferenz im Rahmen einer multimodalen Therapie angeboten werden.	
Level of Evidence 2++	a. Expertenkonsens b. Literatur: [891]	
	Gesamtabstimmung: 96 %	

7.57	Evidenzbasierte Empfehlung / Statement	neu 2021
Statement	a. Die metastasengerichtete lokal ablative Therapie beim oligometastasierten Prostatakarzinom ist nicht hinreichend durch Evidenz belegt, insbesondere in Bezug auf onkologische Endpunkte.	
Empfehlungsgrad 0	b. Die metastasengerichtete lokal ablative Therapie beim oligometastasierten Prostatakarzinom kann zur Verzögerung einer Androgendeprivation und/oder Tumorprogression eingesetzt werden.	
Empfehlungsgrad B	c. Eine externe Strahlentherapie (EBRT) als ablative Behandlung sollte hypofraktioniert erfolgen, vorzugsweise als stereotaktische Bestrahlung (SBRT).	
Level of Evidence 2++	a. Expertenkonsens b. und c. Literatur: [894,231,891]	
	Gesamtabstimmung: 91 %	

7.6. Therapie von Knochenmetastasen

7.58	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad A	Die Therapie symptomatischer ossärer Metastasen ist Bestandteil des onkologischen Gesamtkonzeptes (siehe Empfehlungen 7.42, 7.46, 7.49, 7.50). Patienten mit ossären Metastasen soll zusätzlich eine oder mehrere der folgenden Therapieoptionen angeboten werden: · medikamentöse Schmerztherapie · lokale Bestrahlung, siehe Empfehlung 7.59 · operative Intervention (in der Regel in Kombination mit Bestrahlung).	
Level of Evidence bei den jeweiligen Empfehlungen	Literatur: [851,895,896]	
	Gesamtabstimmung: 86 %	

Zu Empfehlung 7.58:
Aufgrund der vorliegenden Daten muss derzeit geschlossen werden, dass eine Lebensverlängerung bei der spezifischen Therapie von Knochenmetastasen auch bei Therapie singulärer Metastasen in der Regel nicht erreicht wird. Einzelnen Studien zum Nutzen der perkutanen Bestrahlung oder zur Gabe von Radionukliden, in denen positive Überlebenszeiteffekte erzielt wurden, stehen andere Studien gegenüber, in denen solche Effekte nicht nachweisbar waren [896].

7.59	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	Die lokale perkutane Bestrahlung soll bei Knochenmetastasen in folgenden Situationen eingesetzt werden: • persistierende lokalisierte Knochenschmerzen • drohende spinale Kompression (ggf. nach operativer Intervention) • nach operativer Stabilisierung • erhöhtes Frakturrisiko	
Level of Evidence 1++	Literatur: [895]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

Zu Empfehlung 7.59:
Die lokale perkutane Bestrahlung von schmerzhaften singulären Knochenmetastasen ist eine palliative Maßnahme. Die vorliegenden randomisierten kontrollierten Studien zeigen eine partielle oder komplette Schmerzlinderung nach ca. drei bis acht Tagen bei mehr als 80 % der Patienten. Bei mindestens 50 % der Patienten hält diese Schmerzlinderung sechs Monate oder länger an. Eine Einmal-Applikation von mind. 6 Gy (in der Regel 8 Gy) vorausgesetzt, korrelieren der Grad und die Dauer der Schmerzlinderung in den Studien nicht signifikant mit dem eingesetzten Bestrahlungsschema (Einzeldosis versus fraktionierte Gabe) [895, 907, 908]. Die Daten zeigen jedoch nach Einmal-Bestrahlung eine signifikant erhöhte Rate an späterer erneuter Behandlung im Vergleich zu einem fraktionierten Schema [895, 909].
[…] Zum Effekt einer Bestrahlung bei tumorbedingter Spinalkanalstenose bzw. bei Rückenmarkskompression liegen Daten aus einer retrospektiven und vier prospektiven Fallserien (mit insgesamt 545 Patienten) vor [895]. Wegweisend für einen möglichen Erfolg der Therapie sind die frühe Diagnose und die Strahlensensibilität des Tumors. Die Studien zeigen eine Besserung der vorliegenden neurologischen Symptomatik bei etwa 25-64 % der Patienten ([895], die Definitionen hierfür sind jedoch heterogen.
Zum Vergleich einer primären kombinierten Therapie mit operativer Dekompression und perkutaner Strahlentherapie (10 x 3 Gy) vs. alleiniger Strahlentherapie liegt ein RCT von 2005 vor [912]. […] Der RCT zeigte bei Patienten (n = 103) mit einer nachgewiesenen Spinalkanalkompression und neurologischen Symptomen < 48 Stunden signifikant bessere Ergebnisse in Bezug auf die Erhaltung oder Wiedererlangung

der Gehfähigkeit bei kombinierter Therapie (84 % vs. 57 % und 62 % vs. 19 %). Die Interventionen wurden jeweils innerhalb von 24 h durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten, deren Symptomatik durch eine unilokuläre komprimierende Metastase eines primär nicht hochstrahlensensiblen Tumors bedingt war. Der chirurgische Eingriff nach erfolgloser Strahlentherapie zeigte in diesem RCT weit schlechtere Ergebnisse als die primäre kombinierte Behandlung. Aufgrund des signifikanten Ergebnisses zugunsten der Kombinationstherapie wurde der RCT nach der Zwischenauswertung nicht weitergeführt. Unter den eingeschlossenen Patienten waren 19 Patienten mit Prostatakarzinom. Es wird nicht differenziert, ob dieses hormonnaiv oder kastrationsresistent war.

7.60	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad 0	Radionuklide können bei multiplen Knochenmetastasen im kastrationsresistenten Stadium zur Schmerztherapie eingesetzt werden. Für die Indikation zu Radium-223 wird auf die Empfehlung 7.49 verwiesen.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [896]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

Zu Empfehlung 7.60:
Für die Indikation zugelassene Radionuklide sind die genannten Substanzen Strontium-89 (St-89), Samarium-153 (Sm-153) und Rhenium-186 (Re-186). Die Radionuklide Sr-89 in einer Dosierung von 150-200 MBq und Sm-153 in einer Dosierung von 1,0 mCi/kg sind für die Intervention am besten untersucht (jeweils Vorliegen mehrerer Phase-III-RCTs). Bei der Applikation von Sr-89 setzt die Schmerzentlastung mit zwei bis drei Wochen nach Therapiebeginn etwas später ein als bei der Applikation von Sm-153 [895] mit ein bis zwei Wochen. […] Die in 60-80 % erzielte Schmerzlinderung hält bei dem überwiegenden Teil der Patienten im Median zwei bis vier Monate an. Darüber hinaus werden im Vergleich zu Placebo weniger neue schmerzhafte Herde angegeben [896, 895]. […] Die Datenlage zu Radium-223 wird bei der Empfehlung 7.49 diskutiert [851].

7.62	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad **A**	Zur Prävention von Komplikationen bei Knochenmetastasen im kastrationsresistenten Stadium soll der monoklonale Antikörper Denosumab oder als Bisphosphonat Zoledronsäure unter Aufklärung von Nutzen und Schaden angeboten werden.	
Level of Evidence **1+**	Literatur: [866,868]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

7.63	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad **A**	Zur Prävention von Kieferosteonekrosen soll vor der Gabe von Bisphosphonaten oder Denosumab • eine zahnärztliche Untersuchung und die ggf. erforderliche zahnärztliche Sanierung sowie • eine Unterweisung und Motivation des Patienten zu überdurchschnittlicher Mundhygiene stattfinden.	
Level of Evidence **3+**	Expertenkonsens basierend auf [901,866]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

Zu Empfehlung 7.62

Die Leitliniengruppe entschloss sich im Hinblick auf die Behandlung von Knochenmetastasen zur Verhinderung bzw. Verzögerung symptomatischer skelettaler Ereignisse, sowohl den RANKL Antikörper Denosumab als auch das Bisphosphonat Zoledronsäure zu empfehlen. […]

Evidenz zu Bisphosphonaten

Die vorliegenden Studien zeigen in der gemeinsamen Auswertung einen grenzwertig signifikanten Effekt bei Einsatz verschiedener Bisphophonate im Hinblick auf das Auftreten von skeletalen Ereignissen bei Knochenmetastasen kastrationsrefraktärer Prostatakarzinome (Odds-Ratio: 0,79; 95 % KI: 0,62-1,0; p = 0,05). In den vorhandenen Studien zur Auswertung für diese Fragestellung wurden die Substanzen Clodronat, Pamidronat und Zoledronat eingesetzt [868].[…]

Evidenz zu Denosumab

Fizazi et al. publizierten im Frühjahr 2011 [866] die Ergebnisse eines multizentrischen Nicht-Unterlegenheits RCT (n = 1.904). Primärer Endpunkt dieser Studie war der Vergleich von Denosumab mit Zoledronsäure hinsichtlich der Dauer bis zum Auftreten des ersten skelettalen Ereignisses (definiert als pathologische Fraktur, perkutane ossäre Strahlentherapie, chirurgische ossäre Intervention oder Rückenmarkskompression) bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom. […] Das bedeutet, dass anhand der in den Konfidenzinter-vallen angegebenen Unter- und Obergrenzen für den „wahren Wert“ eine Unsicherheit hinsichtlich einer Überlegenheit von Denosumab besteht. Aus diesem Grund wird das Ergebnis so eingeschätzt, dass aus den Studienergebnissen die Gleichwertigkeit von Denosumab mit Zoledronsäure hinsichtlich der Zeitdauer bis zum Auftreten skelettaler Ereignisse abgeleitet werden kann, nicht jedoch die Überlegenheit.

Referenzen

103. National Collaborating Centre for Cancer and National Institute for Health Clinical Excellence (NICE), Prostate Cancer: diagnosis and treatment. 2008. [cited: 2020-05-18]. http://www.nice.org.uk/Guidance/CG58.

191. Dutch Urological Association, Prostate Cancer. Nation-wide guideline. Version 1.0. 2007, Maastricht: Dutch Urological Association.

231. Phillips, R., et al., Outcomes of Observation Vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial, JAMA Oncol, 2020. 6(5): p. 650–659. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32215577.
835. Tannock, I.F., et al., Docetaxel Plus Prednisone or Mitoxantrone Plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer, N Engl J Med, 2004. 351(15): p. 1502–1512. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470213.
836. Ryan, C.J., et al., Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer Without Previous Chemotherapy, N Engl J Med, 2013. 368(2): p. 138–148. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23228172.
837. Berthold, D.R., et al., Docetaxel Plus Prednisone or Mitoxantrone Plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer: Updated Survival in the TAX 327 Study, J Clin Oncol, 2008. 26(2): p. 242–245. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182665.
838. Beer, T.M., et al., Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer Before Chemotherapy, N Engl J Med, 2014. 371(5): p. 424–433. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24881730.
851. Parker, C., et al., Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer, N Engl J Med, 2013. 369(3): p. 213–223. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23863050.
852. Wit, R. de, et al., Cabazitaxel Versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer, N Engl J Med, 2019. 381(26): p. 2506–2518. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31566937.
853. de Bono, J.S., et al., Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, N Engl J Med, 2020. 382(22): p. 2091–2102. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32343890.
854. Hussain, M., et al., Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, N Engl J Med, 2020. 383(24): 2345-2357. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32955174.
861. de Bono, J.S., et al., Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer, N Engl J Med, 2011. 364(21): p. 1995–2005. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21612468.
862. Fizazi, K., et al., Abiraterone Acetate for Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Final Overall Survival Analysis of the COU-AA-301 Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study, Lancet Oncol, 2012. 13(10): p. 983–992. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22995653.
863. Logothetis, C.J., et al., Effect of Abiraterone Acetate and Prednisone Compared with Placebo and Prednisone on Pain Control and Skeletal-Related Events in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Exploratory Analysis of Data from the COU-AA-301 Randomised Trial, Lancet Oncol, 2012. 13(12): p. 1210–1217. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23142059.
864. Scher, H.I., et al., Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer After Chemotherapy, N Engl J Med, 2012. 367(13): p. 1187–1197. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22894553.
865. de Bono, J.S., et al., Prednisone Plus Cabazitaxel or Mitoxantrone for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Progressing After Docetaxel Treatment: A Randomised Open-Label Trial, Lancet, 2010. 376(9747): p. 1147–1154. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888992.
866. Fizazi, K., et al., Denosumab Versus Zoledronic Acid for Treatment of Bone Metastases in Men with Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomised, Double-Blind Study, Lancet, 2011. 377(9768): p. 813–822. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21353695.
867. Saad, F., et al., A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Zoledronic Acid in Patients with Hormone-Refractory Metastatic Prostate Carcinoma, J Natl Cancer Inst, 2002. 94(19): p. 1458–1468. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12359855.
868. Yuen, K.K., et al., Bisphosphonates for Advanced Prostate Cancer, Cochrane Database Syst Rev, 2006(4): CD006250. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054286.
869. Vogelzang, N.J., et al., Hematologic Safety of Radium-223 Dichloride: Baseline Prognostic Factors Associated with Myelosuppression in the ALSYMPCA Trial, Clin Genitourin Cancer, 2017. 15(1): 42-52.e8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27613490.
870. Parker, C.C., et al., Three-Year Safety of Radium-223 Dichloride in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer and Symptomatic Bone Metastases from Phase 3 Randomized Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer Trial, Eur Urol, 2018. 73(3): p. 427–435. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28705540.
871. Smith, M., et al., Addition of Radium-223 to Abiraterone Acetate and Prednisone or Prednisolone in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer and Bone Metastases (ERA 223): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial, Lancet Oncol, 2019. 20(3): p. 408–419. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30738780.
872. Fosså, S.D., et al., Weekly Docetaxel and Prednisolone Versus Prednisolone Alone in Androgen-Independent Prostate Cancer: A Randomized Phase II Study, Eur Urol, 2007. 52(6): p. 1691–1698. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17306441.
873. Yadav, M.P., et al., Radioligand Therapy with (177) Lu-PSMA for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis, AJR Am J Roentgenol, 2019. 213(2): p. 275–285. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30995089.
887. Parker, C.C., et al., Radiotherapy to the Primary Tumour for Newly Diagnosed, Metastatic Prostate Cancer (STAMPEDE): A Randomised Controlled Phase 3 Trial, Lancet, 2018. 392(10162): p. 2353–2366. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30355464.

888. Burdett, S., et al., Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A STOPCAP Systematic Review and Meta-Analysis, Eur Urol, 2019. 76(1): p. 115–124. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30826218.
891. Slaoui, A., et al., A Systematic Review of Contemporary Management of Oligometastatic Prostate Cancer: Fighting a Challenge or Tilting at Windmills?, World J Urol, 2019. 37(11): p. 2343–2353. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30706122.
894. Connor, M.J., et al., Targeting Oligometastasis with Stereotactic Ablative Radiation Therapy or Surgery in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review of Prospective Clinical Trials, Eur Urol Oncol, 2020. 3(5): p. 582–593. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32891600.
895. Falkmer, U., et al., A Systematic Overview of Radiation Therapy Effects in Skeletal Metastases, Acta Oncol, 2003. 42(5-6): p. 620–633. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14596519
896. Bauman, G., et al., Radiopharmaceuticals for the Palliation of Painful Bone Metastasis-a Systemic Review, Radiother Oncol, 2005. 75(3): p. 258–270. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16299924.
901. Saad, F., Clinical Benefit of Zoledronic Acid for the Prevention of Skeletal Complications in Advanced Prostate Cancer, Clin Prostate Cancer, 2005. 4(1): p. 31–37. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15992459.

Mottet N. et al., 2022 [7].

EAU - EANM -ESTRO - ESUR -ISUP - SIOG guidelines on prostate cancer

Zielsetzung/Fragestellung

The Prostate Cancer (PCa) Guidelines Panel have prepared this guidelines document to assist medical professionals in the evidence-based management of PCa.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- This 2022 document presents a limited update of the 2021 EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG PCa Guidelines publication
- Databases searched included Medline, EMBASE and the Cochrane Libraries, covering a time frame between May 1st 2020 and April 14th 2021.

LoE

Table 4. EAU Guideline's levels of evidence

Level	Type of evidence
1a	Evidence obtained from meta-analysis of randomised trials
1b	Evidence obtained from at least one randomised trial
2a	Evidence obtained from one well-designed controlled study without randomisation
2b	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study

3	Evidence obtained from well-designed non-experimental studies, such as comparative studies, correlation studies and case reports
4	Evidence obtained from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities

GoR

- GRADE

Empfehlungen

6.5 Treatment: Castration-resistant PCa (CRPC)

6.5.3 Treatment decisions and sequence of available options

- Approved agents for the treatment of mCRPC in Europe are docetaxel, abiraterone/prednisolone, enzalutamide, cabazitaxel, olaparib and radium-223. In general, sequencing of ARTAs like abiraterone and enzalutamide is not recommended particularly if the time of response to ADT and to the first ARTA was short (< 12 months) and high-risk features of rapid progression are present (see detailed discussion in Section 6.5.8.2) [1198, 1199]. The use of chemotherapy with docetaxel and subsequent cabazitaxel in the treatment sequence is recommended and should be applied early enough when the patient is still fit for chemotherapy. This is supported by high-level evidence [1198].

6.5.16 Guidelines for systematic treatments of castrate-resistant disease

Recommendations	Strength rating
Base the choice of treatment on the performance status (PS), symptoms, co-morbidities, location and extent of disease, genomic profile, patient preference, and on previous treatment for hormone-sensitive metastatic PCa (mHSPC) (alphabetical order: abiraterone, cabazitaxel, docetaxel, enzalutamide, olaparib, radium-223, sipuleucel-T).	Strong
Offer patients with mCRPC who are candidates for cytotoxic therapy and are chemotherapy naive docetaxel with 75 mg/m^2 every 3 weeks.	Strong
Offer patients with mCRPC and progression following docetaxel chemotherapy further life-prolonging treatment options, which include abiraterone, cabazitaxel, enzalutamide, radium-223 and olaparib in case of DNA homologous recombination repair (HRR) alterations.	Strong
Base further treatment decisions of mCRPC on PS, previous treatments, symptoms, co-morbidities, genomic profile, extent of disease and patient preference.	Strong
Offer abiraterone or enzalutamide to patients previously treated with one or two lines of chemotherapy.	Strong
Avoid sequencing of androgen receptor targeted agents.	Weak
Offer chemotherapy to patients previously treated with abiraterone or enzalutamide.	Strong
Offer cabazitaxel to patients previously treated with docetaxel.	Strong
Offer cabazitaxel to patients previously treated with docetaxel and progressing within 12 months of treatment with abiraterone or enzalutamide.	Strong
Novel agents	
Offer poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors to pre-treated mCRPC patients with relevant DNA repair gene mutations.	Strong
Offer ^{177}Lu-PSMA-617 to pre-treated mCRPC patients with one or more metastatic lesions, highly expressing PSMA (exceeding the uptake in the liver) on the diagnostic radiolabelled PSMA PET/CT scan.	Strong

6.5.17 Guidelines for supportive care of castrate-resistant disease

These recommendations are in addition to appropriate systemic therapy.

Recommendations	Strength rating
Offer bone protective agents to patients with mCRPC and skeletal metastases to prevent osseous complications.	Strong
Monitor serum calcium and offer calcium and vitamin D supplementation when prescribing either denosumab or bisphosphonates.	Strong
Treat painful bone metastases early on with palliative measures such as intensity-modulated radiation therapy/volumetric arc radiation therapy plus image-guided radiation therapy and adequate use of analgesics.	Strong
In patients with spinal cord compression start immediate high-dose corticosteroids and assess for spinal surgery followed by irradiation. Offer radiation therapy alone if surgery is not appropriate.	Strong

Hintergrundinfomation:

6.5.6 First-line treatment of metastatic CRPC

6.5.6.1 Abiraterone

Abiraterone was evaluated in 1,088 chemo-naive, asymptomatic or mildly symptomatic mCRPC patients in the phase III COU-AA-302 trial. Patients were randomised to abiraterone acetate or placebo, both combined with prednisone [1211]. Patients with visceral metastases were excluded. The main stratification factors were ECOG PS 0 or 1 and asymptomatic or mildly symptomatic disease. Overall survival and rPFS were the co-primary endpoints. After a median follow-up of 22.2 months there was significant improvement of rPFS (median 16.5 vs. 8.2 months, HR: 0.52, $p < 0.001$) and the trial was unblinded. At the final analysis with a median follow-up of 49.2 months, the OS endpoint was significantly positive (34.7 vs. 30.3 months, HR: 0.81, 95% CI: 0.70–0.93, $p = 0.0033$) [1212]. Adverse events related to mineralocorticoid excess and liver function abnormalities were more frequent with abiraterone, but mostly grade 1–2. Subset analysis of this trial showed the drug to be equally effective in an elderly population (> 75 years) [1213].

6.5.6.2 Enzalutamide

A randomised phase III trial (PREVAIL) included a similar patient population and compared enzalutamide and placebo [1214]. Men with visceral metastases were eligible but the numbers included were small. Corticosteroids were allowed but not mandatory. PREVAIL was conducted in a chemo-naive mCRPC population of 1,717 men and showed a significant improvement in both co-primary endpoints, rPFS (HR: 0.186, CI: 0.15–0.23, $p < 0.0001$), and OS (HR: 0.706, CI: 0.6–0.84, $p < 0.001$). A > 50% decrease in PSA was seen in 78% of patients. The most common clinically relevant AEs were fatigue and hypertension. Enzalutamide was equally effective and well tolerated in men > 75 years [1215] as well as in those with or without visceral metastases [1216]. However, for men with liver metastases, there seemed to be no discernible benefit [1216,1217]. Enzalutamide has also been compared with bicalutamide 50 mg/day in a randomised double blind phase II study (TERRAIN) showing a significant improvement in PFS (15.7 months vs. 5.8 months, HR: 0.44, $p <0.0001$) in favour of enzalutamide [1217]. With extended follow-up and final analysis the benefit in OS and rPFS were confirmed [1218].

6.5.6.3 Docetaxel

A statistically significant improvement in median survival of 2.0–2.9 months has been shown with docetaxelbased chemotherapy compared to mitoxantrone plus prednisone [1219, 1220]. The standard first-line chemotherapy is docetaxel 75 mg/m2, 3-weekly doses combined with prednisone 5 mg twice a day (BID), up to 10 cycles. Prednisone can be omitted if there are contraindications or no major symptoms. The following independent prognostic factors: visceral metastases, pain, anaemia (Hb < 13 g/dL), bone scan progression, and prior estramustine may help stratify the response to docetaxel. Patients can be categorised into three risk groups: low risk (0 or 1 factor), intermediate (2 factors) and high risk (3 or 4 factors), and show three significantly different median OS estimates of 25.7, 18.7 and 12.8 months, respectively [1221]. Age by itself is not a contraindication to docetaxel [1222] but attention must be paid to careful monitoring and co-morbidities as discussed in Section 5.4 - Estimating life expectancy and health status [1223]. In men with mCRPC who are thought to be unable to tolerate the standard dose and schedule, docetaxel 50 mg/m2 every two weeks seems to be well tolerated with less grade 3–4 AEs and a prolonged time to treatment failure [1224].

6.5.6.4 Sipuleucel-T

In 2010 a phase III trial of sipuleucel-T showed a survival benefit in 512 asymptomatic or minimally symptomatic mCRPC patients [1225]. After a median follow-up of 34 months, the median survival was 25.8 months in the sipuleucel-T group compared to 21.7 months in the placebo group, with a HR of 0.78 (p =

0.03). No PSA decline was observed and PFS was similar in both arms. The overall tolerance was very good, with more cytokine-related AEs grade 1–2 in the sipuleucel-T group, but the same grade 3–4 AEs in both arms. Sipuleucel-T is not available in Europe.

6.5.6.5 Ipatasertib

The AKT inhibitor ipatasertib in combination with AAP was studied in asymptomatic or mildly symptomatic patients with and without PTEN loss by IHC and previously untreated for mCRPC. The randomised phase III trial (IPAtential) showed a significant benefit for the first endpoint rPFS in the PTEN loss (IHC) population (18.5 vs. 16.5 mo; p = 0,0335, HR: 0.77, 95% CI: 0.61–0,98). The OS results are still pending. Side effects of the AKT inhibitor ipatasertib include rash and diarrhoea [818]. Grade 3 or higher AEs occurred nearly double as often in the combination group and the discontinuation rate due to AEs was 4 times higher. This combination is still investigational [1226].

6.5.7 Second-line treatment for mCRPC and sequence

6.5.7.1 Cabazitaxel

Cabazitaxel is a novel taxane with activity in docetaxel-resistant cancers. It was studied in a large prospective, randomised, phase III trial (TROPIC) comparing cabazitaxel plus prednisone vs. mitoxantrone plus prednisone in 755 patients with mCRPC, who had progressed after or during docetaxel-based chemotherapy [1231].

Patients received a maximum of ten cycles of cabazitaxel (25 mg/m2) or mitoxantrone (12 mg/m2) plus prednisone (10 mg/day). Overall survival was the primary endpoint which was significantly longer with cabazitaxel (median: 15.1 vs. 12.7 months, p < 0.0001). There was also a significant improvement in PFS (median: 2.8 vs. 1.4 months, p < 0.0001), objective RECIST response (14.4% vs. 4.4%, p < 0.005), and PSA response rate (39.2% vs. 17.8%, p < 0.0002). Treatment-associated WHO grade 3–4 AEs developed significantly more often in the cabazitaxel arm, particularly haematological (68.2% vs. 47.3%, p < 0.0002) but also non-haematological (57.4 vs. 39.8%, p < 0.0002) toxicity [1232]. In two post-marketing randomised phase III trials, cabazitaxel was shown not to be superior to docetaxel in the first-line setting; in the second-line setting in terms of OS, 20 mg/m2 cabazitaxel was not inferior to 25 mg/m2, but less toxic. Therefore, the lower dose should be preferred [1233, 1234]. Cabazitaxel should preferably be given with prophylactic granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and should be administered by physicians with expertise in handling neutropenia and sepsis [1235].

6.5.7.2 Abiraterone acetate after prior docetaxel

Positive results of the large phase III trial (COU-AA-301) were reported after a median follow-up of 12.8 months [1236] and confirmed by the final analysis [1237]. A total of 1,195 patients with mCRPC were randomised 2:1 to AAP or placebo plus prednisone. All patients had progressive disease based on the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2) criteria after docetaxel therapy (with a maximum of two previous chemotherapeutic regimens). The primary endpoint was OS, with a planned HR of 0.8 in favour of AAP. After a median follow-up of 20.2 months, the median survival in the AAP group was 15.8 months compared to 11.2 months in the placebo arm (HR: 0.74, p < 0.0001). The benefit was observed in all subgroups and all the secondary objectives were in favour of AAP (PSA, radiologic tissue response, time to PSA or objective progression). The incidence of the most common grade 3–4 AEs did not differ significantly between arms, but mineralocorticoid-related side effects were more frequent in the AAP group, mainly grade 1–2 (fluid retention, oedema and hypokalaemia).

6.5.7.3 Enzalutamide after docetaxel

The planned interim analysis of the AFFIRM study was published in 2012 [1238]. This trial randomised 1,199 patients with mCRPC in a 2:1 fashion to enzalutamide or placebo. The patients had progressed after docetaxel treatment, according to the PCWG2 criteria. Corticosteroids were not mandatory, but could be prescribed, and were received by about 30% of the patients. The primary endpoint was OS, with an expected HR benefit of 0.76 in favour of enzalutamide. After a median follow-up of 14.4 months, the median survival in the enzalutamide group was 18.4 months compared to 13.6 months in the placebo arm (HR: 0.63, p < 0.001). This led to the recommendation to halt and unblind the study. The benefit was observed irrespective of age, baseline pain intensity, and type of progression. In the final analysis with longer follow-up the OS results were confirmed despite crossover and extensive post-progression therapies [1218]. Enzalutamide was active also in patients with visceral metastases. All the secondary objectives were in favour of enzalutamide (PSA, soft tissue response, QoL, time to PSA or objective progression). No difference in terms of side effects was observed in the two groups, with a lower incidence of grade 3–4 AEs in the enzalutamide arm. There was a 0.6% incidence of seizures in the enzalutamide group compared to none in the placebo arm.

6.5.7.4 Radium-223

The only bone-specific drug that is associated with a survival benefit is the α-emitter radium-223. In a large phase III trial (ALSYMPCA) 921 patients with symptomatic mCRPC, who failed or were unfit for docetaxel, were randomised to six injections of 50 kBq/kg radium-223 or placebo plus SOC. The primary endpoint was OS. Radium-223 significantly improved median OS by 3.6 months (HR: 0.70, p < 0.001) and was also associated with prolonged time to first skeletal event, improvement in pain scores and improvement in

QoL [1239]. The associated toxicity was mild and, apart from slightly more haematologic toxicity and diarrhoea with radium-223, it did not differ significantly from that in the placebo arm [1239]. Radium-223 was effective and safe whether or not patients were docetaxel pre-treated [1240]. Due to safety concerns, use of radium-223 was recently restricted to after docetaxel and at least one AR targeted agent [1241]. In particular, the use of radium-223 in combination with AAP showed significant safety risks related to fractures and more deaths. This was most striking in patients without the concurrent use of anti-resorptive agents [1242].

6.5.8 Treatment after docetaxel and one line of hormonal treatment for mCRPC

The choice of further treatment after docetaxel and one line of hormonal treatment for mCRPC is open for patients who have a > 12 months response to first-line abiraterone or enzalutamide for mCRPC [1243]. Either radium-223 or second-line chemotherapy (cabazitaxel) are reasonable options. In general, subsequent treatments in unselected patients are expected to have less benefit than with earlier use [1244, 1245] and there is evidence of cross-resistance between enzalutamide and abiraterone [1246, 1247].

In this context, radioligand therapy has been discussed for many years. In pre-treated and highly selected patients, based on PSMA- and FDG PET scan results, 117Lu-PSMA-617 was compared with cabazitaxel in a randomised phase II trial. The primary endpoint PSA reduction > 50% was in favour of the radioligand therapy [1248]. Pivotal phase III data for 117Lu-PSMA-617 are discussed in Section 6.5.9.2.

6.5.8.1 PARP inhibitors for mCRPC

A randomised phase III trial (PROfound) compared the PARP inhibitor olaparib to an alternative ARTA in mCRPC with alterations in > 1 of any qualifying gene with a role in HRR and progression on an ARTA. Most patients were heavily pre-treated with 1–2 chemotherapies and up to 2 ARTAs [1194, 1195]. Radiographic PFS by blinded independent central review in the BRCA1/2 or ATM mutated population (Cohort A) was the first endpoint and significantly favoured olaparib (HR: 0.49, 95% CI: 0.38–0.63). The final results for OS demonstrated a significant improvement among men with BRCA1/2 or ATM mutations (Cohort A) (p = 0.0175; HR: 0.69, 95% CI: 0.50– 0.97). This was not significant in men with any (other) HRR alteration (Cohort B) (HR: 0.96, 95% CI: 0.63–1.49). Of note, patients in the physician's choice of enzalutamide/ abiraterone-arm who progressed, 66% (n = 86/131) crossed over to olaparib. When looking specifically at the Cohort B patients, olaparib did not improve rPFS by blinded independent central review (HR: 0.88, 95% CI: 0.58–1.36) or OS (HR: 0.73, 95% CI: 0.45–1.23), however, investigator assessed rPFS demonstrated a benefit for olaparib (HR: 0.60, 95% CI: > 0.39–0.93) [1195, 1251].

The most common AEs were anaemia (46.1% vs. 15.4%), nausea (41.4% vs. 19.2%), decreased appetite (30.1% vs. 17.7%) and fatigue (26.2% vs. 20.8%) for olaparib vs. enzalutamide/abiraterone. Among patients receiving olaparib 16.4% discontinued treatment secondary to an AE, compared to 8.5% of patients receiving enzalutamide/abiraterone. Interestingly, 4.3% of patients receiving olaparib had a pulmonary embolism, compared to 0.8% among those receiving enzalutamide/abiraterone, none of which were fatal. There were no reports of myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukaemia. This is the first trial to show a benefit for genetic testing and precision medicine in mCRPC. The EMA approved olaparib for patients with BRCA1 and BRCA2 alterations [1252]. The recommended olaparib dose is 600 mg daily (300 mg taken orally twice daily), with or without food.

6.5.8.2 Sequencing treatment

6.5.8.2.1 ARTA -> ARTA (chemotherapy-naive patients)

The use of sequential ARTAs in mCRPC showed limited benefit in retrospective series as well as in one prospective trial [1255-1262]. In particular in patients who had a short response to the first ARTA for mCRPC (< 12 months), this sequence should be avoided because of known cross resistance and the availability of chemotherapy and PARP inhibitors (if a relevant mutation is present). In highly selected patients treated for more than 24 weeks with AAP, the sequence with enzalutamide showed some activity with a median rPFS of 8.1 months (95% CI: 6.1–8.3) and an unconfirmed PSA response rate of 27% [1263]. In case the patient is unfit for chemotherapy and a PARP inhibitor best supportive care should be considered in case no other appropriate treatment option is available (clinical trial or immunotherapy if MSI-high). An ARTA-ARTA sequence should never be the preferred option but might be considered in such patients if the PS still allows for active treatment and the potential side effects seem manageable.

First prospective cross-over data on an ARTA-ARTA sequence [1255] and a systematic review and meta-analysis suggest that for the endpoints PFS and PSA PFS, but not for OS, abiraterone followed by enzalutamide is the preferred choice [1264].

6.5.8.2.2 ARTA -> PARP inhibitor/olaparib

This sequence in patients with deleterious or suspected deleterious germline or somatic HRR gene-mutated mCRPC is supported by data from the randomised phase III PROfound trial [1195]. A subgroup of patients in this trial was pre-treated with one or two ARTAs and no chemotherapy (35%). The ARTA – docetaxel – PARP inhibitor vs. ARTA – PARP inhibitor - docetaxel sequences are still under investigation.

6.5.8.2.4 ARTA -> docetaxel or docetaxel -> ARTA followed by PARP inhibitor

Both olaparib and rucaparib are active in biomarker-selected mCRPC patients after ARTA and docetaxel in

either sequence [1195, 1253].

6.5.8.2.5 ARTA before or after docetaxel

There is level 1 evidence for both sequences (see Table 6.5.3).

6.5.8.2.6 ARTA –> docetaxel -> cabazitaxel or docetaxel –> ARTA -> cabazitaxel

Both third-line treatment sequences are supported by level 1 evidence. Of note, there is high-level evidence favouring cabazitaxel vs. a second ARTA after docetaxel and one ARTA. CARD is the first prospective randomised phase III trial addressing this question (see Table 6.5.3) [1198].

Referenzen:

1194. de Bono, J., et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med, 2020. 382: 2091.https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32343890/

1195. Hussain, M., et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med, 2020. 383: 2345.https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32955174/

1211. Ryan, C.J., et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med, 2013. 368: 138. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23228172/

1212. Ryan, C.J., et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol, 2015. 16: 152. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25601341/

1213. Roviello, G., et al. Targeting the androgenic pathway in elderly patients with castration-resistant prostate cancer: A meta-analysis of randomized trials. Medicine (Baltimore), 2016. 95: e4636. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27787354/

1214. Beer, T.M., et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med, 2014. 371: 424. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24881730/

1215. Graff, J.N., et al. Efficacy and safety of enzalutamide in patients 75 years or older with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer: results from PREVAIL. Ann Oncol, 2016. 27: 286. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26578735/

1216. Evans, C.P., et al. The PREVAIL Study: Primary Outcomes by Site and Extent of Baseline Disease for Enzalutamide-treated Men with Chemotherapy-naive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. Eur Urol, 2016. 70: 675. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27006332/

1217. Shore, N.D., et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. Lancet Oncol, 2016. 17: 153. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26774508/

1218. Beer, T.M., et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. Eur Urol, 2017. 71: 151. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27477525/

1219. Tannock, I.F., et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med, 2004. 351: 1502. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15470213/

1220. Scher, H.I., et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. J Clin Oncol, 2016. 34: 1402. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26903579/

1221. Armstrong, A.J., et al. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castrationresistant metastatic prostate cancer. Clin Cancer Res, 2010. 16: 203. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20008841/

1222. Italiano, A., et al. Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (age 75 and older) with castration-resistant prostate cancer. Eur Urol, 2009. 55: 1368. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18706755/

1223. Horgan, A.M., et al. Tolerability and efficacy of docetaxel in older men with metastatic castrateresistant prostate cancer (mCRPC) in the TAX 327 trial. J Geriatr Oncol, 2014. 5: 119. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24495703/

1224. Kellokumpu-Lehtinen, P.L., et al. 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2013. 14: 117. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23294853/

1231. de Bono, J.S., et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet, 2010. 376: 1147. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20888992/

1232. Scher, H.I., et al. Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target. J Natl Cancer Inst, 1996. 88: 1623. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8931606/

1233. Sartor, A., et al. Cabazitaxel vs docetaxel in chemotherapy-naive (CN) patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): A three-arm phase III study (FIRSTANA). J Clin Oncol 2016. 34: Abstract 5006. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.5006

1234. Eisenberger, M., et al. Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m(2)) and the Currently Approved Dose (25 mg/m(2)) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-PROSELICA. J Clin Oncol, 2017. 35: 3198. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28809610/

1235. Di Lorenzo, G., et al. Peg-filgrastim and cabazitaxel in prostate cancer patients. Anticancer Drugs, 2013. 24: 84. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23044721/
1236. de Bono, J.S., et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med, 2011. 364: 1995. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21612468/
1237. Fizazi, K., et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol, 2012. 13: 983. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22995653/
1238. Scher, H.I., et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med, 2012. 367: 1187. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22894553/
1239. Parker, C., et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med, 2013. 369: 213. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23863050/
1240. Hoskin, P., et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. Lancet Oncol, 2014. 15: 1397. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25439694/
1241. European Medicines Agency. EMA restricts use of prostate cancer medicine Xofigo. 2018. [Access date March 2022]. https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-restricts-use-prostate-cancer-medicine-xofigo
1242. Smith, M., et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2019. 20: 408. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30738780/
1243. de Bono, J.S., et al. Subsequent Chemotherapy and Treatment Patterns After Abiraterone Acetate in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Post Hoc Analysis of COU-AA-302. Eur Urol, 2017. 71: 656. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27402060/
1244. Badrising, S., et al. Clinical activity and tolerability of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer who progress after docetaxel and abiraterone treatment. Cancer, 2014. 120: 968. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24382803/
1245. Zhang, T., et al. Enzalutamide versus abiraterone acetate for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer. Expert Opin Pharmacother, 2015. 16: 473. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25534660/
1246. Antonarakis, E.S., et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. N Engl J Med, 2014. 371: 1028. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25184630/
1247. Attard, G., et al. Abiraterone Alone or in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer With Rising Prostate-Specific Antigen During Enzalutamide Treatment. J Clin Oncol, 2018. 36: 2639. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30028657/
1248. Hofman, M.S., et al. [(177)Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet, 2021. 397: 797. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33581798/
1249. Mateo, J., et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med, 2015. 373: 1697. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26510020/
1250. Mateo, J., et al. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol, 2020. 21: 162. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31806540/
1251. de Bono, J.S., et al. Final overall survival (OS) analysis of PROfound: Olaparib vs physician's choice of enzalutamide or abiraterone in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair (HRR) gene alterations. Ann Oncol 2020. 31: S507. https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-virtual-congress-2020/final-overall-survivalos-analysis-of-profound-olaparib-vs-physician-s-choice-of-enzalutamide-or-abiraterone-in-patientspts-with-metastatic-c
1252. European Medicines Agency. Lynparza (olaparib). 2014. [Access date March 2022]. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lynparza
1253. Abida, W., et al. Rucaparib in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Harboring a BRCA1 or BRCA2 Gene Alteration. J Clin Oncol, 2020. 38: 3763. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32795228/
1255. Khalaf, D.J., et al. Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. Lancet Oncol, 2019. 20: 1730. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31727538/
1256. Miyake, H., et al. Comparative Assessment of Efficacies Between 2 Alternative Therapeutic Sequences With Novel Androgen Receptor-Axis-Targeted Agents in Patients With Chemotherapy-Naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Clin Genitourin Cancer, 2017. 15: e591. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28063845/

1257. Terada, N., et al. Exploring the optimal sequence of abiraterone and enzalutamide in patients with chemotherapy-naïve castration-resistant prostate cancer: The Kyoto-Baltimore collaboration. Int J Urol, 2017. 24: 441. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28455853/
1258. Azad, A.A., et al. Efficacy of enzalutamide following abiraterone acetate in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer patients. Eur Urol, 2015. 67: 23. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25018038/
1259. Kobayashi, T., et al. Sequential Use of Androgen Receptor Axis-targeted Agents in Chemotherapynaive Castration-resistant Prostate Cancer: A Multicenter Retrospective Analysis With 3-Year Follow-up. Clin Genitourin Cancer, 2020. 18: e46. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31759831/
1260. Komura, K., et al. Comparison of Radiographic Progression-Free Survival and PSA Response on Sequential Treatment Using Abiraterone and Enzalutamide for Newly Diagnosed Castration-Resistant Prostate Cancer: A Propensity Score Matched Analysis from Multicenter Cohort. J Clin Med, 2019. 8. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31430900/
1261. Matsubara, N., et al. Abiraterone Followed by Enzalutamide Versus Enzalutamide Followed by Abiraterone in Chemotherapy-naive Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. Clin Genitourin Cancer, 2018. 16: 142. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29042308/
1262. Maughan, B.L., et al. Comparing Sequencing of Abiraterone and Enzalutamide in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Retrospective Study. Prostate, 2017. 77: 33. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27527643/

Lowrance W.T. et al. 2020 [6].

American Urological Association / American Society for Radiation Oncology / Society of Urologic Oncology

Advanced Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline PART II

Zielsetzung/Fragestellung

The summary presented herein represents Part II of the two-part series dedicated to Advanced Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline discussing prognostic and treatment recommendations for patients with castration-resistant disease.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- The systematic review utilized to inform this guideline was conducted by an independent methodological consultant
- Ovid MEDLINE (1998 to January Week 5 2019), Cochrane Central Register of Controlled Trials (through December 2018), and Cochrane Database of Systematic Reviews (2005 through February 6, 2019). An updated search was conducted prior to publication through January 20, 2020

LoE

Table 1: Strength of Evidence Definitions

AUA Strength of Evidence Category	GRADE Certainty Rating	Definition
A	High	• We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
B	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
C	Low Very Low	• Our confidence in the effect estimate is limited • The true effect may be substantially different from the estimate of the effect • We have very little confidence in the effect estimate • The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

GoR

Table 2: AUA Nomenclature Linking Statement Type to Level of Certainty, Magnitude of Benefit or Risk/ Burden, and Body of Evidence Strength

Evidence Grade	Evidence Strength A (High Certainty)	Evidence Strength B (Moderate Certainty)	Evidence Strength C (Low Certainty)
Strong Recommendation (Net benefit or harm substantial)	-Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) is substantial -Applies to most patients in most circumstances and future research is unlikely to change confidence	-Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) is substantial -Applies to most patients in most circumstances but better evidence could change confidence	-Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) appears substantial -Applies to most patients in most circumstances but better evidence is likely to change confidence (rarely used to support a Strong Recommendation)
Moderate Recommendation (Net benefit or harm moderate)	-Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) is moderate -Applies to most patients in most circumstances and future research is unlikely to change confidence	-Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) is moderate -Applies to most patients in most circumstances but better evidence could change confidence	-Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) appears moderate -Applies to most patients in most circumstances but better evidence is likely to change confidence
Conditional Recommendation (Net benefit or harm comparable to other options)	-Benefits=Risks/Burdens -Best action depends on individual patient circumstances -Future Research is unlikely to change confidence	-Benefits= Risks/Burdens -Best action appears to depend on individual patient circumstances -Better evidence could change confidence	-Balance between Benefits & Risks/Burdens unclear -Net benefit (or net harm) comparable to other options -Alternative strategies may be equally reasonable -Better evidence likely to change confidence
Clinical Principle	a statement about a component of clinical care that is widely agreed upon by urologists or other clinicians for which there may or may not be evidence in the medical literature		
Expert Opinion	a statement, achieved by consensus of the Panel, that is based on members' clinical training, experience, knowledge, and judgment for which there may or may not be evidence in the medical literature		

Sonstige methodische Hinweise

- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren angegeben, können aber nicht überprüft werden

Empfehlungen

Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer

Treatment

27. In newly diagnosed mCRPC patients, clinicians should offer continued ADT with abiraterone acetate plus prednisone, docetaxel, or enzalutamide. (Strong Recommendation; Evidence Level: Grade A [abiraterone acetate plus prednisone and enzalutamide]/B [docetaxel])

Hintergrundinformation:
Abiraterone acetate plus prednisone, enzalutamide, and docetaxel chemotherapy all have an FDA indication for use in men with mCRPC. For each agent, there is a randomized clinical trial that shows a survival benefit for men with mCRPC. […]
Abiraterone Acetate
COU-AA-302 study, Ryan et al.[116]

COU-AA-301 trial, de Bono et al. [22]
Enzalutamide
PREVAIL study, Beer et al.[118]
AFFIRM study, Scher et al.[21]
Docetaxel
TAX-327 trial, Tannock et al.[19 119.20]
[…] The choice of initial treatment in this disease state should be driven by side effect profile and prior treatment. […] A second issue is prior treatment. All of the trials above were performed prior to studies demonstrating the efficacy of apalutamide, darolutamide, enzalutamide, abiraterone acetate, and docetaxel in mHSPC and nmCRPC disease states. As such, the choice of subsequent therapy should be influenced by prior therapy, and clinicians should favor treatments that have a different mechanism of action than what was used previously.

28. In mCRPC patients who are asymptomatic or minimally symptomatic, clinicians may offer sipuleucel-T. (Conditional Recommendation; Evidence Level: Grade B)

Sipuleucel-T is an immunotherapy for the management of mCRPC. Sipuleucel-T immunotherapy is an FDA-approved agent in this setting based upon the results of the IMPACT trial,[23] published in 2010. […] Enrollment was restricted to patients with ECOG performance status scores of 0 or 1 who were asymptomatic or minimally symptomatic; patients with visceral metastases were excluded. As such, sipuleucel-T should only be considered for patients with asymptomatic or minimally symptomatic mCRPC. Sipuleucel-T is not associated with objective anti-tumor activity; its use is not appropriate for patients with large tumor burdens, those with visceral disease or with rapidly progressive disease. The use of sipuleucel-T immunotherapy is not recommended in symptomatic disease that necessitates opioid use, consistent with the FDA indication for this approach.

29. Clinicians should offer radium-223 to patients with symptoms from bony metastases from mCRPC and without known visceral disease or lymphadenopathy >3cm. (Strong Recommendation; Evidence Level: Grade B)

Radium-223 is an α-emitting radiopharmaceutical capable of inducing double strand DNA breaks in cancer cells while minimizing exposure to surrounding marrow […]. This is an appropriate treatment for patients with symptomatic bone pain and non-visceral metastases. A phase III trial[25] with radium-223 in symptomatic men with progressive mCRPC with or without prior docetaxel exposure and no evidence of visceral metastasis reported improvement in median survival; 14.9 months. […] As radium-223 targets bone only and is not associated with a PSA decline in a majority of patients, it is imperative for the clinician to carefully assess the patient on a monthly basis. Progression in non-bone sites is not infrequent during this six-month period of treatment. Given the lack of utility of PSA measurement in this space, the Panel recommends consideration to obtain abdomen/pelvis CT imaging and chest x-ray even in the absence of symptoms prior to cycle 4 (of planned 6 monthly cycles) to assess for occult disease progression. Clinicians should also be advised against concurrent use of abiraterone acetate plus prednisone in combination with radium-223 given the association with a higher risk of skeletal related events.[120]

30. In sequencing agents, clinicians should consider prior treatment and consider recommending therapy with an alternative mechanism of action. (Moderate Recommendation; Evidence Level: Grade B)

Optimal sequencing of agents in mCRPC remains an understudied area of research. As most of the agents approved for mCRPC were studied contemporaneously, the control arms typically were inactive agents such as prednisone or mitoxantrone. Furthermore, the only approved agent with a demonstrated survival benefit was docetaxel, so studies of abiraterone acetate and enzalutamide were done in patients either after or before exposure to docetaxel (e.g., COU-AA-301 and COU-AA-302, AFFIRM and PREVAIL, respectively).[21,22,116-118] One conclusion of these trials was that at least the next generation ART therapies abiraterone acetate and enzalutamide clearly have activity both before and after docetaxel chemotherapy. The largest trial evaluating the sequencing of two ART therapies was performed in Canada and was a randomized phase II trial evaluating the sequence of abiraterone acetate plus prednisone followed by enzalutamide (group A) versus the opposite sequence (group B).[121] […] This study suggests that abiraterone acetate plus prednisone followed by enzalutamide would be the favored sequence in mCRPC if both agents were used. In the Prophecy trial,[122] 118 men with mCRPC were enrolled who were starting abiraterone acetate or enzalutamide treatment. […] Men with AR-V7–positive mCRPC had fewer confirmed PSA responses (0% to 11%) or soft tissue responses (0% to 6%).

31. In mCRPC patients who received prior docetaxel chemotherapy with or without prior abiraterone acetate plus prednisone or enzalutamide for the treatment of CRPC, clinicians may offer cabazitaxel. (Conditional Recommendation; Evidence Level: Grade B)

32. In mCRPC patients who received prior docetaxel chemotherapy and abiraterone acetate plus prednisone or enzalutamide, clinicians should recommend cabazitaxel rather than an alternative androgen pathway directed therapy. (Strong Recommendation; Evidence Level: Grade B)

Cabazitaxel was approved as second-line chemotherapy in 2010 based on the results of the TROPIC trial.[14] TROPIC randomized 755 men with mCRPC who had previously received docetaxel chemotherapy and demonstrated median survival of 15.1 months in the cabazitaxel group and 12.7 months in the mitoxantrone group. The HR for death of men treated with cabazitaxel compared with those taking mitoxantrone was 0.70 (95% CI 0.59-0.83; p <0.0001).

Abiraterone acetate and enzalutamide were not available at the time of the TROPIC trial, so it is unknown if this would have influenced the positive outcomes seen in TROPIC.

Optimal third line therapy for mCRPC is unknown. The majority of patients will receive one ART with abiraterone acetate plus prednisone or enzalutamide and docetaxel chemotherapy. The CARD trial[32] tested the efficacy and safety of cabazitaxel versus the alternative ART therapy in patients with mCRPC who progressed after two prior therapies. A total of 255 patients were randomized, and progression or death was reported in 73.6% in the cabazitaxel group compared with 80.2% in the group that received a second ART (HR[0.54; 95% CI 0.40-0.73; p <0.001). The median OS was 13.6 months with cabazitaxel and 11.0 months with the androgen-signaling-targeted inhibitor (HR for death [0.64; 95% CI 0.46-0.89; p[0.008).

33. Clinicians should offer a PARP inhibitor to patients with deleterious or suspected deleterious germline or somatic homologous recombination repair gene-mutated mCRPC following prior treatment with enzalutamide or abiraterone acetate, and/or a taxane-based chemotherapy. Platinum based chemotherapy may be offered as an alternative for patients who cannot use or obtain a PARP inhibitor. (Moderate Recommendation; Evidence Level: Grade C)

In the randomized, open-label, phase 3 PROfound trial,[33] de Bono et al. randomly assigned 387 patients with progression on enzalutamide or abiraterone acetate (2:1) to receive olaparib or the physician's choice of enzalutamide or abiraterone acetate (control). All patients had a qualifying alteration in prespecified genes with a direct or indirect role in homologous recombination repair. Cohort A had at least one alteration in BRCA1, BRCA2, or ATM; cohort B had alterations in any of 12 other prespecified genes. Median OS in cohort A was 18.5 months with olaparib compared to 15.1 months in the control group. Investigators noted that anemia and nausea were the main toxic effects seen in patients on olaparib.

34. In patients with mismatch repair deficient or microsatellite instability high mCRPC, clinicians should offer pembrolizumab. (Moderate Recommendation; Evidence Level: Grade C)

Referenzen

14. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M et al: Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. Lancet 2010; 376: 1147.

19. Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Eng J Med 2004; 351: 1502.

20. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA et al: Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med 2004; 351: 1513.

21. Scher HI, Fizazi K, Saad F et al: Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Eng J Med 2012; 367: 1187.

22. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A et al: Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2011; 364: 1995.

23. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND et al: Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2010; 363: 411.

25. Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al: Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2013; 369: 213.

32. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN et al: Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2019;
33. De Bono J, Mateo J, Fizazi K et al: Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2020; 382: 2091. 381: 2506
116.Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K et al: Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol 2015;16:152.
117.Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS et al: Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med 2013;368:138.
118.Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE et al: Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med. 2014;371:424.
119.Berthold DR, Pond GR, Soban F et al: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. J Clin Oncol 2008;26:242.
120.Smith M, Parker C, Saad F et al: Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019; 20: 408.
121.Khalaf DJ, Annala M, Taavitsainen S et al: Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. Lancet Oncol 2019; 20:1730.
122.Armstrong AJ, Halabi S, Luo J et al: Prospective multicenter validation of androgen receptor splice variant 7 and hormone therapy resistance in high-risk castration-resistant prostate cancer: the PROPHECY study. J Clin Oncol 2019; 37: 1120.

Saad F. et al., 2021 [9].

Canadian Urological Association (CUA)-Canadian Uro Oncology Group (CUOG) guideline

Management of castration-resistant prostate cancer (CRPC)

Zielsetzung/Fragestellung

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- This is an update of CUA guideline previously published online June 25, 2019
- MEDLINE search of the English language and conference proceedings were used to produce the present document.

LoE/GoR

- Wherever Level 1 evidence is lacking, the guideline attempts to provide expert opinion to aid in the management of patients.
- Levels of evidence and grades of recommendation employ the International Consultation on Urologic Disease (ICUD)/WHO modified Oxford Center for Evidence-Based Medicine grading system. Based on a modified GRADE methodology,

- The strength of each recommendation is represented by the words STRONG or WEAK.
- Grading: ICUD https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/nau.20845
  - Level 1 evidence (incorporates Oxford 1a, 1b) usually involves meta-analysis of trials (RCTs) or a good quality randomized controlled trial, or ‘‘all or none’’ studies in which no treatment is not an option, for example, in vesicovaginal fistula.
  - Level 2 evidence (incorporates Oxford 2a, 2b, and 2c) includes‘‘low’’ quality RCT (e.g., <80% follow-up) or meta-analysis (with homogeneity) of good quality prospective ‘‘cohort studies.’’ These may include a single group when individuals who develop the condition are compared with others from within the original cohort group. There can be parallel cohorts, where those with the condition in the first group are compared with those in the second group.
  - Level 3 evidence (incorporates Oxford 3a, 3b, and 4) includes:
    - Good quality retrospective ‘‘case–control studies’’ where a group of patients who have a condition are matched appropriately (e.g., for age, sex, etc.) with control individuals who do not have the condition.
    - Good quality ‘‘case series’’ where a complete group of patients all, with the same condition/disease/therapeutic intervention, are described, without a comparison control group.
  - Level 4 evidence (incorporates Oxford 4) includes expert opinion where the opinion is based not on evidence but on ‘‘first principles’’ (e.g., physiological or anatomical) or bench esearch. The Delphi process can be used to give ‘‘expert opinion’’ greater authority. In the Delphi process a series of questions are posed to a panel; the answers are collected into a series of ‘‘options’’; the options are serially ranked; if a 75% agreement is reached then a Delphi consensus statement can be made

Grade A recommendation usually depends on consistent Level 1 evidence and often means that the recommendation is effectively mandatory and placed within a clinical care pathway. However, there will be occasions where excellent evidence (Level 1) does not lead to a Grade A recommendation, for example, if the therapy is prohibitively expensive, dangerous, or unethical. Grade A recommendation can follow from Level 2 evidence. However, a Grade A recom- mendation needs a greater body of evidence if based on anything except Level 1 evidence.

Grade B recommendation usually depends on consistent Level 2 and/or 3 studies, or ‘‘majority evidence’’ from RCTs.

Grade C recommendation usually depends on Level 4 studies or ‘‘majority evidence’’ from Level 2/3 studies or Delphi processed expert opinion.

Grade D ‘‘No recommendation possible’’ would be used where the evidence is inadequate or conflicting and when expert opinion is delivered without a formal analytical process, such as by Delphi.

Sonstige methodische Hinweise

- Rückfrage an Leitlinienansprechpartner ohne Antwort:
  - Keine Hinweise zu Gremium,
  - Keine Hinweise auf Suchzeitraum

Empfehlungen

Treatment of mCRPC

I. AR signaling therapeutic options

Abiraterone acetate

In the chemo-naive setting:

- Recommendation: Abiraterone acetate 1000 mg/day plus prednisone 5 mg twice daily is recommended for first-line therapy for asymptomatic or minimally symptomatic mCRPC (**Level 1, Strong recommendation**).

  Hintergrund: In asymptomatic or minimally symptomatic patients (defined as pain that is relieved by acetaminophen or a non-steroidal anti-inflammatory) without visceral metastases, abiraterone acetate significantly improved radiographic PFS (16.5 vs. 8.3 months) (HR 0.53; 95% CI 0.45–0.62; p<0.001) and had a statistically significant 4.4-month improvement in OS (HR 0.81; p=0.0033).[13,14] Abiraterone also significantly delayed time to pain progression, time to chemotherapy initia-tion, time to opiate initiation, and deterioration of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status.

In the post-docetaxel setting:

- Recommendation: Abiraterone acetate 1000 mg per day plus prednisone 5 mg twice daily is recom-mended in patients progressing on or after docetaxel-based chemotherapy (**Level 1, Strong recommendation**).

  Hintergrund: In the post-docetaxel setting, abiraterone-prednisone compared to placebo-prednisone significantly prolonged median OS by 4.6 months (15.8 vs. 11.2 months; HR 0.74; p=0.0001) in patients with mCRPC who had progressed after docetaxel treatment. Moreover, all secondary endpoints pro-vided support for the superiority of abiraterone over pla-cebo: median time to PSA progression (8.5 vs.6.6 months; HR 0.63; p<0.0001), radiographic PFS (5.6 vs.3.6 months; HR 0.66; p<0.0001), confirmed PSA response rate defined as ≥50% reduction in PSA from the pretreatment baseline PSA (29% vs. 5.5%; p<0.0001), and objective response by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) (14.8% vs. 3.3%; p<0.0001).[15]

Enzalutamide

In the chemo-naive setting:

- Recommendation: Enzalutamide 160 mg per day is recommended as first-line therapy for asymptom-atic or minimally symptomatic mCRPC (**Level 1, Strong recommendation**).

  Hintergrund: In asymptomatic or minimally symptomatic patients (defined as pain that is relieved by acetaminophen or a non-steroidal anti-inflammatory), enzalutamide decreased the risk of radiographic progression or death by 81% (HR 0.19; 95% CI 0.15–0.23; p<0.001) and the risk of death by 29% (HR 0.71; 95% CI 0.60–0.84; p<0.001) as compared to placebo. The benefit of enzalutamide was demonstrated for all secondary endpoints, including time to initiation of cytotoxic chemotherapy, time to first skeletal-related event (SRE), best overall soft tissue response (59% vs. 5%; p<0.001), time to PSA progression (HR 0.17; p<0.001), and ≥50% PSA decline rate (78% vs. 4%; p<0.001). Enzalutamide also significantly delayed time to pain progression, time to opiate initiation, and deterioration of the ECOG performance status.[16,17]

In the post-docetaxel setting:

- Recommendation: Enzalutamide 160 mg per day is recommended in patients progressing on or after docetaxel-based chemotherapy (**Level 1, Strong recommendation**).

  Hintergrund: In patients previously treated with docetaxel, the trial compared enzalutamide and placebo. The study demon-strated a significant advantage in OS of 4.8 months (18.4 vs. 13.6 months; HR 0.62; p<0.0001) and in all secondary endpoints, including confirmed PSA response rate (54% vs. 2%; p<0.001), soft-tissue response rate (29% vs. 4%; p<0.001), time to PSA progression (8.3 vs. 3.0 months; HR 0.25; p<0.001), radiographic PFS (8.3 vs. 2.9 months; HR 0.40; p<0.001), and the time to the first SRE (16.7 vs. 13.3 months; HR 0.69; p<0.001).[18]

- NOTE: The studies in the chemo-naive setting did not include patients with moderate or severe symptoms; how-ever, abiraterone and enzalutamide may be potential thera-peutic options in patients who are deemed chemotherapy-ineligible or refuse chemotherapy (Expert opinion).

II. Chemotherapy

First-line systemic chemotherapy

Docetaxel

- Recommendation: Docetaxel 75 mg/m2 intravenous (IV) every three weeks with 5 mg oral prednisone twice daily is recommended for patients with mCRPC (**Level 1, Strong recommendation**).

Hintergrund: The TAX-327 study randomized 1006 patients to one of three treatment arms: 1) docetaxel 75 mg/m2 IV every three weeks; 2) docetaxel 30 mg/m2 weekly for five of six weeks; or 3) control therapy with mitoxantrone.[19] The study report-ed improved survival with docetaxel (every three weeks) compared with mitoxantrone-prednisone (median survival 18.9 vs. 16.5 months; HR 0.76; 95% CI 0.62–0.94; two-sided p=0.009). No OS benefit was observed with docetaxel given on a weekly schedule (HR 0.91; 95% CI 0.75–1.11; two-sided p=0.36). Significantly, more patients treated with docetaxel (every three weeks) achieved a pain response compared with patients receiving mitoxantrone (35% vs. 22%; p=0.01). Quality of life response, defined as a sus-tained 16-point or greater improvement from baseline on two consecutive measurements, was higher with docetaxel given every three weeks (22% vs. 13%; p=0.009) or weekly (23% vs. 13%; p=0.005) compared with mitoxantrone. PSA response rates were also statistically significantly higher with docetaxel compared to mitoxantrone.[19] Although patients received up to 10 cycles of treatment if no progression and no prohibitive toxicities were noted, the duration of therapy should be based on the assessment of benefit and toxicities. Rising PSA alone should not be used as the sole criteria for progression; assessment of response should incorporate clinical and radiographic criteria.

- Recommendation: Alternative therapies that have not demonstrated improvement in OS but can provide disease control, palliation, and improve quality of life include weekly docetaxel plus prednisone, and mitoxantrone plus prednisone **(Level 2, Weak recommendation**).
- Recommendation: The timing of docetaxel therapy in men with evidence of metastases but without symptoms should be discussed with patients, and therapy should be individualized based on patients' clinical status and preferences (**Level 3, Weak recommendation**).
- Recommendation: Patients who do not respond to first-line ADT or who progress clinically or radiologically without significant PSA elevations may have neuroendocrine differentiation. Biopsy of accessible lesions should be considered to identify these patients; these patients should then be treated with combination chemotherapy, such as cisplatin/etoposide or carbo-platin/etoposide (**Level 3, Weak recommendation**).

III. Bone-targeted therapy

Life-prolonging therapy

Radium-223

- Recommendation: Radium-223 every four weeks for six cycles is recommended in patients with pain due to bone metastases and who do not have visceral metastases (**Level 1, Strong recommendation**).

Hintergrund: Radium-223 (previously known as alpharadin) is an intravenous alpha-emitting agent that mimics calcium, preferentially targeting bone metastases. In a random-ized, phase 3 study, radium-223 given every four weeks for six cycles was compared to placebo.20 Radium-223 demonstrated a significant improvement in OS and symp-tomatic SREs. OS was improved by 3.6 months (HR 0.7; p<0.0001) and symptomatic SREs were delayed by 5.8 months (p<0.0001). The study included patients with symptomatic bone metastases who were post-docetaxel or ineligible for docetaxel.[24] The study excluded patients with visceral metastases or lymph node metastases greater than 3 cm. PSA measurements while receiving radium-223 cannot provide evidence of whether patients are benefitting or not. Given the mechanism of action of the drug, alka-line phosphatase appears to be better marker of activity. A phase 3 study in the first-line mCRPC setting compared radium-223 in combination with abiraterone/prednisone vs. abiraterone/prednisone alone and demonstrated no advantage and an increased risk of fractures.[25]

Recommendation Radium-223 should not be combined with abiraterone. A bone-supportive agent (denosumab or zoledronic acid) should always be used when using radium-223 (**Level 1, Strong recommendation**).

Zusammenfassung:

2021 CUA-CUOG CRPC guideline summary

Castration-resistant prostate cancer (CRPC) includes a wide range of disease types: from patients without metastases or symptoms with rising prostate-specific antigen (PSA) levels despite androgen deprivation therapy (ADT) to patients with metastases and significant debilitation due to cancer symptoms.

Androgen deprivation therapy

Because androgen receptor remains active in most patients who have developed castration-resistant disease, it is recommended that ADT be continued for the remainder of a patient's life *(Strong recommendation).*

II. Chemotherapy-naive metastatic CRPC (mCRPC) without symptoms or minimally symptomatic

1. **Abiraterone acetate 1000 mg/day plus prednisone 5 mg/twice daily is recommended as first-line therapy** *(Level 1, Strong recommendation).*
2. **Enzalutamide 160 mg/day is recommended as first-line therapy** *(Level 1, Strong recommendation).*
3. **Docetaxel 75 mg/m² every three weeks plus 5 mg oral prednisone twice daily can be offered** *(Level 1, Strong recommendation).* The timing of docetaxel therapy in men with evidence of metastases but without symptoms should be discussed with the patient and therapy should be individualized based on the patient's clinical status and preference.

III. mCRPC with moderate or severe symptoms

1. **Docetaxel 75 mg/m² every three weeks plus 5 mg oral prednisone twice daily is recommended** *(Level 1, Strong recommendation).*
2. **Radium-223 every four weeks for six cycles is recommended in patients with pain due to bone metastases and who do not have visceral metastases** *(Level 1, Strong recommendation).* Radium-223 significantly improved overall survival and reduced symptomatic skeletal-related events in patients with symptomatic mCRPC who had previously received docetaxel chemotherapy or were deemed unfit for docetaxel.
3. **Abiraterone acetate 1000 mg/day plus prednisone 5 mg twice daily or enzalutamide 160 mg/day may be considered as first-line therapy in patients who cannot receive or refuse docetaxel** *(Expert opinion).*

IV. mCRPC who progress after docetaxel-based chemotherapy

Options with survival benefit
1. **Cabazitaxel (25 mg/m²) plus prednisone (5 mg/day)** *(Level 1, Strong recommendation).*
2. **Radium-223 every four weeks for six cycles** *(Level 1, Strong recommendation).*
3. **If not received prior to docetaxel:**
   i. **Abiraterone acetate (1000 mg per day) plus prednisone (5 mg twice daily)** *(Level 1, Strong recommendation)*
   ii. **Enzalutamide (160 mg/day)** *(Level 1, Strong recommendation)*

Options with unknown survival benefit
1. **Docetaxel plus prednisone re-exposure in patients who have had a previous favorable response to docetaxel may be reasonable** *(Expert opinion).*
2. **Mitoxantrone plus prednisone may be offered for palliative pain relief** *(Expert opinion, Weak recommendation).*

V. Patients with CRPC and bone metastases (includes the pre- or post-chemotherapy settings)

1. **Denosumab (120 mg subcutaneous) or zoledronic acid (4 mg intravenous) every four weeks, along with daily calcium and vitamin D supplementation is recommended to prevent disease-related skeletal complications** *(Level 1, Strong recommendation).*

VI. Patients with mCPRC and HRR mutation who have progressed on a previous ARAT with or without taxane exposure

1. **Olaparib 300 mg BID**

Referenzen aus Leitlinien

13. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med 2013;368:138-48. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209096
14. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone vs. placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): Final overall survival analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol 2015;16: 152-60. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71205-7
15. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2011; 364:1995-2005. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1014618
16. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med 2014;371:424-33. http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1405095
17. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer: Extended analysis of the phase 3 PREVAIL study. Eur Urol 2017;71: 151-4. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.07.032
18. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med 2012;367:1187-97. http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1207506
19. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004;351:1502-12. http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa040720
20. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: A randomized open-label trial. Lancet 2010;376:1147. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61389-X
24. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2013;369:213-23. http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1213755
25. Smith M, Parker C, Saad F, et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): A

randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019 Feb 6. [Epub ahead of print]. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30860-X

Alberta Health Services, 2021 [1].

Advanced/ Metastatic Prostate Cancer. *CLINICAL PRACTICE GUIDELINE GU-010 Version 3*

Leitlinienorganisation/Fragestellung

- 2. How should advanced/ metastatic prostate cancer be treated?
- 3. How should advanced/ metastatic prostate cancer patients be followed after treatment?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

This guideline was originally developed to include early stage prostate cancer in 2005 (updated in January 2009, January 2011, September 2013, October 2014, March 2015) and subsequently split into an advanced/ metastatic only guideline in June 2018.

- Repräsentatives Gremium, aber keine Patientenvertreter*innen; This guideline was reviewed and endorsed by the Alberta GUTumour Team. Members include surgical oncologists, radiation oncologists, medical oncologists, nurses, pathologists, and pharmacists.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse (Delphi Prozess) 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:

- For the 2021 guideline update, selected phase III trials were reviewed by the Alberta GU Tumour group (summarized in Appendix A).
- For the 2020 guideline update, selected phase III trials were reviewed by the Alberta GU Tumour group (summarized in table 3 and 4)
- For the 2018 guideline updates, PubMed was searched; Inclusion criteria: phase III clinical trials, published between January 1, 2010 and June 1, 2018, English language.

Table 3. Resources for Search of Published Guidelines

Guideline Internet Sites
American Society of Clinical Oncology (ASCO)
BC Cancer
Canadian Agency for Drugs and Technology in Health (CADTH)
Ontario Health/Cancer Care Ontario (CCO)
European Society of Medical Oncology (ESMO)
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
Guideline Clearinghouses
Cancer Guidelines Database
CPG Infobase: Clinical Practice Guidelines
ECRI Guidelines Trust
Guideline International Network (G-I-N)

Table 4. Resources for Search of Primary Literature

Databases
CINAHL - Nursing and allied health literature
Cochrane Library of Systematic Reviews
DynaMed Plus
Embase - Includes more European articles than Medline or PubMed
Medline
PubMed - 6 weeks ahead of Medline; includes citations to articles not yet assigned MESH headings
TripPro - Clinical search engine
UptoDate - Requires subscription
Other Resources
Conference Abstracts • ASH Annual Meeting Abstracts • San Antonio Breast Cancer Symposium Abstracts
Drug Information • AHS Provincial Drug Formulary (available on internal intranet only) • Alberta Blue Cross Drug Benefit List • Lexicomp® (requires subscription) • CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR)
Society Websites • Canadian Cancer Society • Canadian Partnership Against Cancer • American Cancer Society
Grey Literature • Google and Google Scholar • Grey Matters

LoE/GoR

- Critical Appraisal of the Evidence: The Knowledge Management Specialist (KMS) synthesizes the relevant details of the studies included from the literature search into evidence tables. The quality of the evidence is rated by the KMS and reviewed with the Working Group members according to the criteria in Table 5.

Table 5. Levels of Evidence

Level	Description of Evidence
I	• evidence from at least one large randomized controlled trial (RCT) of good methodological quality with low potential for bias • meta-analyses of RCTs without heterogeneity
II	• small RCTs • phase II RCTs • large RCTs with potential bias or meta-analyses including such trials RCTs with heterogeneity
III	• prospective cohort studies • post-hoc and ad-hoc analyses of RCTs
IV	• retrospective cohort studies • case-control studies • instrument validation studies (*note:* could be level III, based on size of population, methods)
V	• studies without a control group • case reports • expert opinions • review articles or narrative reviews • Delphi studies • cross-sectional studies (interviews, focus groups, surveys)

- Formulating and Rating the Recommendations: The Working Group members formulate the guideline recommendations based on existing published guidelines and the evidence synthesized by the KMS blended with expert clinical experience and local context. They may decide to adopt the recommendations of another institution without any revisions, adapt the recommendations of another institution with revisions, or develop their ownrecommendations; this decision may be based on the guideline questions, as well as the volume, quality, relevance, and novelty of existing guidelines. Beginning in late 2019, ratings of the strength of the recommendations will be included in all newly developed or updated CPGs, to better align with the standards outlined by the Institute

of Medicine.2 These ratings take into consideration the description of known benefits and possible harms, the available evidence and confidence in the quality and consistency of this evidence, and a discussion of the role of clinical experience, values and opinions of the Working Group members. The strength of the recommendations is rated by the Working Group members according to the criteria in Table 6

Table 6. Strength of Recommendations

Grade	Description of Recommendation Strength
A	Strongly recommended; strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit.
B	Generally recommended; strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit.
C	Optional; insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risks/disadvantages.
D	Generally not recommended; moderate evidence against efficacy or for adverse outcomes.
E	Never recommended; strong evidence against efficacy or for adverse outcomes.

The criteria in Tables 5 and 6 were adapted from the Infectious Diseases Society of America3 and the European Society for Medical Oncology (ESMO).

Empfehlungen

Management of M+ Castrate Resistant Prostate Cancer (mCRPC)

1. All patients with mCRPC should be considered for novel anti-androgen therapy (abiraterone/prednisone or enzalutamide) or clinical trial options PRIOR to initiation of previously used agents (such as NSAA's).

2. Systemic Therapy

Clinical trials should be given first consideration where appropriate. Following an androgen receptor axis targeted therapy (ARAT) (eg: , ARAT in the mCSPC setting) subsequent ARAT is discouraged, and taxane based chemotherapy should be strongly considered. Genetic testing for BRCA1/2 or ATM alterations following AR targeted therapy may also be considered, although testing is not yet standard of care and only available via patient pay programs. Genetic testing may have prognostic, therapeutic and familial screening implications, and special access to Poly ADP ribose Polymerase (PARP) inhibitor after treatment with an ARAT at any point of advanced prostate cancer management may be obtained if BRCA1/2 or ATM gene alteration is identified. Discussion at multi-disciplinary rounds is encouraged.

A. 1st line options:

i. Abiraterone acetate 1000 mg oral daily in combination with prednisone 5 mg oral twice daily (COUGAR 302) can be used prior to docetaxel.[23, 24]

ii. Docetaxel 75mg/m$_2$ IV every 3 weeks in combination with prednisone at a dose of 5 mg twice daily.

iii. Enzalutamide 160mg oral daily can be used prior to docetaxel (PREVAIL).[25]

B. 2nd line options:

i. Post progression on docetaxel chemotherapy:

a. Abiraterone acetate26 or enzalutamide.[27]

b. Cabazitaxel IV every 3 weeks in combination with prednisone 10 mg oral daily.

• 20 mg or 25 mg can be considered, as the PROSELICA trial.[28] demonstrated that 20 mg dose was non-inferior to the 25 mg dose and was associated with decreased toxicity.

c. Radium 223 is not funded or available in Alberta. Radium 223 can be given to patients with symptomatic bony metastatic CRPC without visceral metastases (ALSYMPCA).[29, 30] Ra 223 is administered upon referral to nuclear medicine and

given at a dose of 50 kBq (1.35 microcurie) per kg body weight at 4 week intervals for a total of 6 injections.

ii. Post progression on Abiraterone, apalutamide, darolutamide or Enzalutamide.

a. Docetaxel chemotherapy.

b. Olaparib - for patients with BRCA1/2 or ATM alterations. (Not publicly funded, special access program required).[31]

C. Subsequent lines:

i. Sequencing with another agent listed above not previously used.

ii. Optimal sequencing of these agents is unknown.

a. If a patient has already received docetaxel and one ARAT, the CARD trial would suggest that cabazitaxel would be the preferred subsequent agent provided the patient is medically fit for therapy.[32]

iii. Docetaxel re-challenge every 3 weeks in combination with prednisone 5 mg oral twice a day may provide palliation.

D. Bone targeted therapy:

treatment with bisphosphonates bone targeted agents should be considered for some patients with metastatic castrate resistant prostate cancer. See the bone health guideline (available: https://www.albertahealthservices.ca/info/cancerguidelines.aspx).

3. Palliative Radiotherapy

For a complete list of recommendations, see the Alberta Palliative Radiotherapy guidelines located (http://www.albertahealthservices.ca/info/cancerguidelines.aspx in the Radiotherapy Special Topics section).

Table 1: Systemic Therapy Trials for the Treatment of Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer

Drug	Trial Name	Indication	Arms of Study	PFS	p-value	Median OS	p-value
Abiraterone[26, 36]	COU-AA-301 (NCT00638690)	Post Docetaxel	5 mg of prednisone twice daily with 1000mg (4x 250mg) of abiraterone acetate (797 patients) or placebo (4x 250mg) daily	Abiraterone group: 5.6mo Placebo: 3.6 mo	p <0.001	Abiraterone group: 14.8mo Placebo: 10.9mo Median follow-up: 12.8mo	p<0.001, HR: 0.65, 95%CI: 0.54-0.77
Abiraterone[23, 24]	COU-AA-302 (NCT00887198)	Pre Docetaxel	Abiraterone acetate 1000mg (4 x 250mg) plus prednisone (5mg twice daily) (544 patients) vs placebo plus prednisone (544 patients)	Radiographic PFS Abiraterone group: 16.5mo vs placebo: 8.2mo median follow-up 22.2mo	p<0.0001, HR: 0.52, 95%CI: 0.45-0.61	Abiraterone: 35.3mo Placebo: 30.1 mo	p=0.0037 HR: 0.80; 95%CI: 0.69-0.93
Enzalutamide[25]	PREVAIL (NCT01212991)	Pre Docetaxel	872 in the enzalutamide group, 845 in the placebo group	Radiographic PFS at 12 months was 65% in the enzalutamide group compared to 14% in the placebo group	p<0.001, HR: 0.19, 95%CI: 0.15-0.23	OS was 72% (626 patients) in the enzalutamide group vs 63% (532 patients) in the placebo group	p<0.001, HR: 0.71, 95%CI: 0.60-0.84
Enzalutamide[27, 37]	AFFIRM (NCT00974311)	Post Docetaxel	Enzalutamide 160mg once daily (four capsules) (800 patients) vs placebo (399 patients).	Radiographic PFS Enzalutamide group: 8.3mo Placebo: 2.9mo	p<0.001, HR: 0.40	Enzalutamide group: 18.4mo Placebo: 13.6mo	p=0.0151, HR: 0.79, 95%CI: 0.66-0.95
Docetaxel[38-40]	TAX 327	Metastatic CRPC	Docetaxel 75 mg/m^2 q3 weekly + prednisone 5 mg bid vs. Mitoxantrone 12 mg/m^2 + prednisone 5 mg bid (3rd arm of weekly docetaxel demonstrated no benefit)	N/A	N/A	Docetaxel 18.9 vs Mitoxantrone 16.5 months	p=0.009, HR: 0.76, 95%CI: 0.62-0.94)

Referenzen

23. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. The New England Journal of Medicine. 2013;368(2):138-148.

24. Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS, Logothetis CJ, Shore ND, de Souza P, et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). European Urology. 2014;66(5):815-825.
25. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. The New England Journal of Medicine. 2014;371(5):424-433.
26. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. The New England Journal of Medicine. 2011;364(21):1995-2005.
27. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin M-E, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. The New England Journal of Medicine. 2012;367(13):1187-1197.
28. Eisenberger M, Hardy-Bessard A, Kim C, Géczi L, Ford D, Mourey L, et al. Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m 2) and the Currently Approved Dose (25 mg/m 2) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-PROSELICA. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 10/01/2017 2017;35(28)
29. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. The New England Journal of Medicine. 2013;369(3):213-223.
30. Sartor O, Coleman R, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. The Lancet Oncology. 2014;15(7):738-746.
31. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. The New England journal of medicine. 05/28/2020 2020;382(22)
32. de Wit R, de Bono J, Sternberg C, Fizazi K, Tombal B, Wülfing C, et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. The New England journal of medicine. 12/26/2019 2019;381(26)
36. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. The Lancet Oncology. 2012;13(10):983-992.
37. Fizazi K, Scher HI, Miller K, Basch E, Sternberg CN, Cella D, et al. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. The Lancet Oncology. 2014;15(10):1147-1156.
38. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. The New England Journal of Medicine. 2004;351(15):1502-1512.
39. Berthold DR, Pond GR, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Survival and PSA response of patients in the TAX 327 study who crossed over to receive docetaxel after mitoxantrone or vice versa. Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology. 2008;19(10):1749-1753.
40. Berthold DR, Pond GR, Roessner M, de Wit R, Eisenberger M, Tannock, et al. Treatment of hormone-refractory prostate cancer with docetaxel or mitoxantrone: relationships between prostate-specific antigen, pain, and quality of life response and survival in the TAX-327 study. Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research. 2008;14(9):2763-2767.

Puente J et al., 2020 [8].

Expert recommendations on the management of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer who progress after CHAARTED or LATITUDE

Zielsetzung/Fragestellung

In 2018, there was no robust evidence to define the best next step for patients progressing to the castration-resistant state after ADT plus DOC (CHAARTED) or ABI (LATITUTE). Therefore, the aim of this document is to provide practical recommendations for the management of patients in this setting. These recommendations are based on the available evidence and experience of a panel of prostate cancer experts, covering common clinical scenarios and the characteristics of patients attended in daily practice.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentativität des Gremiums wahrscheinlich nicht gegeben (am Delphi-Prozess nahmen 24 Onkologen mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Prostatakrebs teil, eine Beteiligung weitere Fachrichtungen sowie Patientenvertreter ist nicht ersichtlich);
- Interessenkonflikte dargelegt, LL gesponsert von Sanofi;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse dargelegt; kein externes Begutachtungsverfahren;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; aufgrund fehlender Evidenz wurden viele Empfehlungen auf Basis von Exptertenkonsens getroffen
- Keine Angaben zur regelmäßigen Überprüfung der Aktualität.

Recherche/Suchzeitraum:

- Studies were identified by sensitive search strategies in the main bibliographic. The following bibliographic databases were screened: Medline and Embase from 1961 to 11 January 2018, and Cochrane Central register of Controlled Trials (CENTRAL) up to 11 January 2018.
- The abstracts of the scientific meetings of the American Society of Oncology (ASCO/ASCOGU; 2017, 2018) and European Society for Medical Oncology (ESMO; 2016, 2017) were similarly examined through simple keywords in the organizations' websites.

LoE / GoR

- For each recommendation, the level of evidence (LE) and grade of recommendations (GR) were applied according to the Oxford Centre for Evidence Based Medicine Guidelines.

Empfehlungen

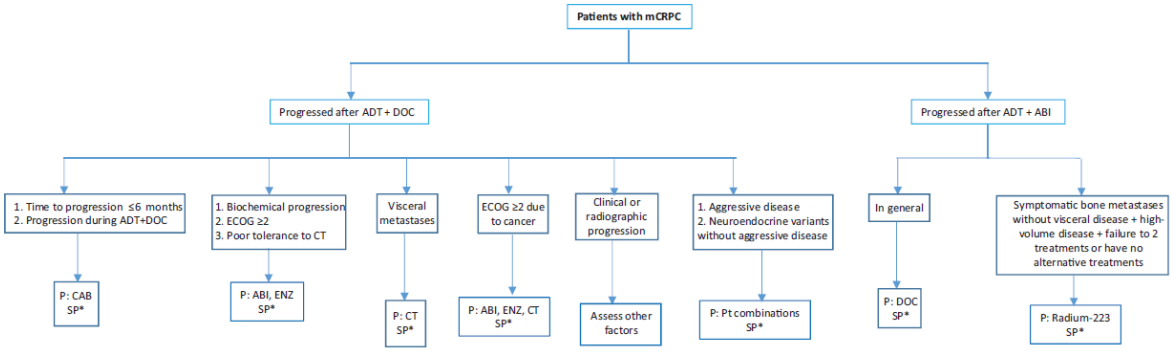


Figure 1. Treatment algorithm for patients with mCRPC upon DOC or ABI plus ADT (1st line) in metastatic prostate cancer.
ABI, abiraterone acetate; ADT, androgen-deprivation therapy; CAB, cabazitaxel; CT, Chemotherapy; DOC, docetaxel; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; mCRPC, metastatic castration-resistant prostate cancer; P, preferable; PT, platinum; SP, special profiles.
*Check within the main test the treatment options according to other patients or disease particular characteristics.

<u>Recommendation 1. In patients with mCRPC who have progressed after ADT+DOC treatment (1st line) and present a time-to-progression up to 6 months from the last cycle of DOC, the panel considers CAB to be preferable (LE 4; GR D; LA 90%).</u>

The panel considers it important to highlight that time-to-progression is an essential factor to consider. Although it is not possible to establish what this time should be, 6 months seem to be an acceptable cut-off. A small case series supports the use of CAB if the time-to-progression is less than 6 months following upfront DOC.[17] In any case, close monitoring is highly recommended.

There are factors that must similarly be considered, such as previous toxicity of chemotherapy and the patient's health status. For example, for patients with poor chemotherapy tolerance, ABI or ENZ should be considered. These drugs have shown benefits in a small-sized case series of patients who progressed after ADT+DOC treatment.[18]

Similarly, for patients who develop asymptomatic or PSA-only progression, ABI or ENZ are alternative options, …

<u>Recommendation 2. In patients with mCRPC who have progressed during treatment withADT+DOC (1st line), the panel considers CAB to be preferable (LE 5; GR D; LA 90%).</u>

Considering the rapid progression during ADT, it could be assumed or should be borne in mind that these patients will not respond as expected to second-generation antihormonal drugs. Although more studies are required to confirm this, CAB can be beneficial in patients with rapid progression during DOC.[17,19]

<u>Recommendation 3. In patients with mCRPC who have progressed after ADT+DOC treatment (1st line) yet only present biochemical progression, the panel considers ABI or ENZ (LE 5; GR D; LA 75%) to be preferable.</u>

The COU-AA-3013,[20] and AFFIRM trials[21] evaluated the efficacy and safety of ABI and ENZ versus placebo in patients with mCRPC progressing after DOC. Both trials depicted a dramatic PSA response. Given that there is no direct comparison between ABI and ENZ and because of apparent similar efficacy and acceptable safety profiles, treatment selection must be individualized.

<u>Recommendation 4. In patients with mCRPC who have progressed after ADT+DOC treatment (1st line) and present clinical or radiographic progression, the panel considers it appropriate to analyze other factors before making a final treatment decision (LE 5; GR D; LA 85%).</u>

Given this clinical scenario, due to the lack of direct or indirect evidence in favor of a specific drug, the panel proposes to base treatment decisions on other variables and outcomes, (such as time-to-progression, the presence of symptoms and symptom intensity, previous therapeutic response and treatment toxicity, location of metastases, comorbidities, etc.)

Recommendation 5. In patients with mCRPC who have progressed after ADT+DOC treatment (1st line) and present hepatic metastases, the panel considers chemotherapy to be preferable (LE 5; GR D; LA 90%).

Owing to the poor cancer prognosis when associated with many visceral metastases (in general), but especially hepatic metastases, the panel agreed on recommending chemotherapy. Yet, there may be patients, such as those with elevated PSA levels or poor health status, in whom ENZ administration could be assessed. If ENZ turns out to be the final treatment decision, close monitoring of ENZ efficacy must be performed. In other cases, such as small number/size of metastases, certain metastasis localizations, or longer time-to-progression, a different treatment to chemotherapy could be considered as well.

Recommendation 6. In patients with mCRPC who have progressed after ADT+DOC treatment (1st line) and present an ECOG score ⩾2, the panel considers ABI or ENZ to be preferable (LE 5; GR D; LA 70%).

Recommendation 7. In patients with mCRPC who have progressed after ADT+DOC treatment (1st line) and present an ECOG score ⩾2, deemed to be cancer-related, the panel considers chemotherapy to be a potential treatment option (LE 5; GR D; LA 85%).

A patient with an impaired performance status may, in general, be ruled out for chemotherapy, as this setting is associated with both poor prognosis and reduced drug tolerance.[22] However, if the performance status is deemed to be related to disease progression and when the clinician considers it to be possibly reversible, chemotherapy could be discussed with the patient and, if agreed upon, delivered following appropriate dose and schedule adjustments.

Recommendation 8. In patients with mCRPC who have progressed after ADT+DOC treatment (1st line) and present aggressive disease, the panel considers platinum-based combinations as treatment option (LE 5; GR D; LA 95%).

The sequence of first-line carboplatin plus DOC followed by second-line etoposide plus cisplatin was evaluated in a phase II trial that involved 120 mCRPC patients with at least one anaplastic clinical criterion.[23] It was found that, of the seven “anaplastic” criteria, bulky tumor mass was significantly associated with poor outcome, lactic acid dehydrogenase strongly predicted OS (and rapid progression), and serum carcinoembryonic antigen concentration strongly predicted OS (but not rapid progression), whereas neuroendocrine markers were unable to predict outcome or response to therapy. The authors conclude that patients with “anaplastic” prostate cancer are a recognizable subset, characterized by a high response rate of short duration to platinum-containing chemotherapies. More recently, a phase I–II RCT has shown promising activity with carboplatin added to CAB in metastatic castrationresistant prostate cancers.[24] Although the results require further confirmation, these findings may support decision-making in patients with mCRPC and aggressive disease.

Recommendation 9. In patients with mCRPC who have progressed after ADT+DOC treatment (1st line) and present neuroendocrine variants without other “anaplastic” disease criteria, the panel considers platinum-based combinations as treatment option (LE 5; GR D; LA 95%).

Different non-randomized, retrospective studies have demonstrated platinum-based chemotherapies to be active in men with neuroendocrine prostate cancer.[25–27] Therefore, platinum-based chemotherapy is a treatment option for these patients with poor prognosis.

Recommendation 10. In patients with mCRPC who have progressed after ADT+DOC treatment (1st line) and exhibit poor tolerance to chemotherapy, the panel considers ABI or ENZ to be preferable (LE 5; GR D; LA 70%).

Poor tolerance to previous chemotherapy generally guides the selection of a different drug class for subsequent treatment lines.[28,29] Nevertheless, as ABI and ENZ are also associated with undesirable effects, clinicians must be familiar with the diagnosis and management of these undesirable effects.[29]

Recommendation 11. In patients with mCRPC who have progressed after ADT+ABI treatment (1st line), the panel considers DOC to be generally preferable (LE 5; GR D; LA 90%).

Recommendation 12. Considering the new EMA restrictions with respect to radium-223, for patients with mCRPC who have progressed after ADT+DOC treatment (1st line), the panel considers the possibility of using radium-223 in patients with symptomatic bone- and high-volume disease, yet only in those who have failed in two previous treatments for mCRPC or for whom no alternative treatments are available (LE 5; GR D; LA 71%).

Referenzen

18. Chahal J, Bradley TP, Sison C, et al. The clinical outcome of second generation anti-hormonal therapy in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer following CHAARTED regimen. J Clin Oncol 2018; 36(Suppl. 15): e17044.
19. van Soest RJ, de Morree ES, Kweldam CF, et al. Targeting the androgen receptor confers in vivo cross-resistance between enzalutamide and docetaxel, but not cabazitaxel, in castrationresistant prostate cancer. Eur Urol 2015; 67: 981–985.
20. Harland S, Staffurth J, Molina A, et al. Effect of abiraterone acetate treatment on the quality of life of patients with metastatic castrationresistant prostate cancer after failure of docetaxel chemotherapy. Eur J Cancer 2013; 49: 3648–3657.
21. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med 2012; 367: 1187–1197.
22. Van Praet C, Rottey S, Van Hende F, et al. Which factors predict overall survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with abiraterone acetate postdocetaxel? Clin Genitourin Cancer 2017; 15: 502–508.
23. Aparicio AM, Harzstark AL, Corn PG, et al. Platinum-based chemotherapy for variant castrate-resistant prostate cancer. Clin Cancer Res 2013; 19: 3621–3630.
24. Corn PG, Heath EI, Zurita A, et al. Cabazitaxel plus carboplatin for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancers: a randomised, open-label, phase 1-2 trial. Lancet Oncol 2019; 20: 1432–1443.
25. Nakabayashi M, Sartor O, Jacobus S, et al. Response to docetaxel/carboplatin-based chemotherapy as first- and second-line therapy in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. BJU Int 2008; 101: 308–312.
26. Ross RW, Beer TM, Jacobus S, et al. A phase 2 study of carboplatin plus docetaxel in men with metastatic hormone-refractory prostate cancer who are refractory to docetaxel. Cancer 2008; 112: 521–526.
27. Humeniuk MS, Gupta RT, Healy P, et al. Platinum sensitivity in metastatic prostate cancer: does histology matter? Prostate Cancer Prostatic Dis 2018; 21: 92–99.
28. Zheng H, Chen J, Qiu W, et al. Safety and efficacy of first-line treatments for chemotherapynaive metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and indirect comparison. Biomed Res Int 2017; 2017: 3941217.
29. Summers N, Vanderpuye-Orgle J, Reinhart M, et al. Efficacy and safety of post-docetaxel therapies in metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review of the literature. Curr Med Res Opin 2017; 33: 1995–2008.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 8 of 12, August 2022) am 02.08.2022

#	Suchfrage
1	[mh "Prostatic Neoplasms"]
2	(prostate OR prostatic):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	#4 with Cochrane Library publication date from Aug 2017 to present

Systematic Reviews in PubMed am 02.08.2022

verwendete Suchfilter:
Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	prostatic neoplasms[mh] AND neoplasm metastasis[mh]
2	prostate[tiab] OR prostatic[tiab]
3	(((((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab]
4	(#2 AND #3) AND (advanced[tiab] OR metastat*[tiab] OR metastas*[tiab] OR recurren*[tiab] OR oligometastatic[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

#	Suchfrage
	(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] 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 ("2017/07/01"[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 PubMed am 02.08.2022

verwendete Suchfilter:
Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	prostatic neoplasms[mh]
2	prostate[tiab] OR prostatic[tiab]
3	(((((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab]
4	#1 OR (#2 AND #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 ("2017/08/01"[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])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 04.08.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Alberta Provincial Genitourinary Tumour Team.** Advanced/metastatic prostate cancer [online]. 11.2021. Edmonton (CAN): Alberta Health Services; 2021. [Zugriff: 04.08.2022]. (Clinical Practice Guideline; Band GU-010 - Version 3). URL: https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gu010-met-prostate.pdf.

2. **Kretschmer A, Ploussard G, Heidegger I, Tsaur I, Borgmann H, Surcel C, et al.** Health-related quality of life in patients with advanced prostate cancer: a systematic review. Eur Urol Focus 2021;7(4):742-751.

3. **Lee HY, Chen HL, Teoh JY, Chen TC, Hao SY, Tsai HY, et al.** Abiraterone and enzalutamide had different adverse effects on the cardiovascular system: a systematic review with pairwise and network meta-analyses. Prostate Cancer Prostatic Dis 2021;24(1):244-252.

4. **Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft(DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prostatakarzinom; Leitlinienreport, Version 6.1 [online]. AWMF-Registernummer 043-022OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2021. [Zugriff: 04.08.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatatkarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Leitlinienreport_6.1.pdf.

5. **Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft(DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prostatakarzinom; S3-Leitlinie, Langversion 6.2 [online]. AWMF-Registernummer 043-022OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2021. [Zugriff: 04.08.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatatkarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.2.pdf.

6. **Lowrance WT, Breau RH, Chou R, Chapin BF, Crispino T, Dreicer R, et al.** Advanced prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO guideline part II. J Urol 2021;205(1):22-29.

7. **Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, De Santis M, Gillessen S, et al.** EAU - EANM -ESTRO - ESUR -ISUP - SIOG guidelines on prostate cancer [online]. Arnhem (NED): European Association of Urology (EAU); 2022. [Zugriff: 04.08.2022]. URL: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP_SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2022_2022-04-25-063938_yfos.pdf.

8. **Puente J, Anido U, Climent MA, Gonzalez-Billalabeitia E, Lainez N, Lambea J, et al.** Expert recommendations on the management of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer who progress after CHAARTED or LATITUDE. Ther Adv Med Oncol 2020;12:1758835920920067.

9. **Saad F, Aprikian A, Finelli A, Fleshner NE, Gleave M, Kapoor A, et al.** 2021 Canadian Urological Association (CUA)-Canadian Uro Oncology Group (CUOG) guideline: management of castration-resistant prostate cancer (CRPC). Can Urol Assoc J 2021;15(2):E81-E90.

10. **Tan G, Xuan Z, Li Z, Huang S, Chen G, Wu Y, et al.** The efficacy and safety of abiraterone acetate in patients with high-risk prostate cancer: a meta-analysis based on six randomized control trials. Transl Androl Urol 2020;9(4):1691-1699.

11. **Ternov KK, Nolsøe AB, Bratt O, Fode M, Lindberg H, Kistorp C, et al.** Quality of life in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with enzalutamide or abiraterone: a systematic review and meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis 2021;24(4):948-961.

12. **Wei Z, Chen C, Li B, Li Y, Gu H.** Efficacy and safety of abiraterone acetate and enzalutamide for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Front Oncol 2021;11:732599.

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

2022-B-299-z

Kontaktdaten

Fachgesellschaft

- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
- Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)

Indikation

„Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist."

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Die Therapie des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms hat sich in den letzten Jahren grundlegend geändert. Das Vorgehen hängt wesentlich vom Leidensdruck, der Dynamik der Erkrankung, der Komorbidität und der Vortherapie ab. Standard ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von:

- Abwartendes Verhalten mit Fortsetzung der hormonablativen Therapie
- Abirateron
- Enzalutamid
- Olaparib bei Nachweis einer BRCA1/2-Mutation
- ^{223}Radium
- ^{177}Lutetium-PSMA-617, wenn verfügbar.

Ergänzend werden symptomatische, supportive (Best Supportive Care, BSC) und osteoprotektive Maßnahmen empfohlen.

Für den möglichen Einsatz eines neuen Arzneimittels oder eines bereits zugelassenen Arzneimittels in einer neuen Indikation ist eine klarere Definition von „Chemotherapie nicht indiziert" erforderlich, insbesondere die Differenzierung zwischen „nicht indiziert aufgrund der Grundkrankheit" und „nicht indiziert aufgrund von Kontraindikationen".

Fragestellung

Bezüglich der Fragestellung verweisen wir auf ein Statement der aktuellen S3 Leitlinie:

Kontaktdaten

Fachgesellschaft

- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
- Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)

Indikation

„Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist."

7.29	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2021
Level of Evidence **4**	Behandlungsfähigkeit für Chemotherapie ist keine eindeutig definierte Variable. Es fehlen daher Grenzwerte, ab denen Behandlungsfähigkeit gegeben bzw. nicht gegeben ist.	
	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

Die folgenden Ausführungen sind auf dem Hintergrund dieser Einschränkung zu lesen. Für den möglichen Einsatz eines neuen Arzneimittels oder eines bereits zugelassenen Arzneimittels in einer neuen Indikation ist eine klarere Definition von „Chemotherapie nicht indiziert" erforderlich, insbesondere die Differenzierung zwischen „nicht indiziert aufgrund der Grundkranheit" und „nicht indiziert aufgrund von Kontraindikationen".

Stand des Wissens

Das Prostatakarzinom ist primär hormonempfindlich. Nach individuell variabler Zeit verlieren Prostatakarzinomzellen ihre Hormonsensitivität und werden kastrationsresistent. Zur Definition des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms gehören [1-3]

- Therapie mit einem GnRH Agonisten, einem GnRH Antagonisten oder Zustand nach bilateraler Orchiektomie und
- Testosteronspiegel <50 ng/dl und
- PSA-Anstieg in drei aufeinanderfolgenden Analysen in mindestens einwöchigem Abstand und
- PSA-Wert ≥2 ng/ml oder
- radiologischer Progress.

Das Vorgehen hängt wesentlich vom Leidensdruck, der Dynamik der Erkrankung, der Komorbidität und der Vortherapie ab. Für Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht indiziert ist, kann die Evidenz zum Einsatz systemischer Therapie in den verschiedenen Behandlungssituationen beim mCRPC folgendermaßen zusammengefasst werden. Optionen sind:

- Abwarten bei asymptomatischen Patienten unter Fortsetzung der hormonablativen Therapie
- Abirateron führte gegenüber Placebo zu einer Verlängerung der radiologisch erfassten, progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,67; Median 2,0 Monate) und der

Kontaktdaten

Fachgesellschaft

- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
- Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)

Indikation

„Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist."

Gesamtüberlebenszeit (HR 0,74; Median 4,6 Monate), der Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis und der Zeit bis zur Schmerzprogression [4]. Unklar ist das Ausmaß der Effektivität, wenn Abirateron schon in einer früheren Therapiephase eingesetzt wurde.

- Enzalutamid führte gegenüber Placebo zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,40; Median 5,4 Monate) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,63; Median 4,8 Monate), zur Linderung von Symptomen und zur Verlängerung bis zur Schmerzprogression [5]. Unklar ist das Ausmaß der Wirksamkeit, wenn Enzalutamid schon in einer früheren Therapiephase eingesetzt wurde.

Nach Vorbehandlung mit ARTA (Androgen Receptor-Targeted Agent) wird ein Wechsel des Therapiemodus empfohlen:

- Olaparib führte bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, Nachweis einer BRCA1/2-Mutation (in der Keimbahn und/oder somatisch) und Progress nach Behandlung mit einer neuen hormonellen Substanz (new hormonal agent) zur Steigerung der radiologischen Ansprechrate (44 vs 0%), der PSA-Ansprechrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,19; Median 6,8 Monate) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,60; Median 5,7 Monate) im Vergleich zu einer erneuten Androgenrezeptor-gerichteten Behandlung [6, 7]. Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit wird durch eine hohe Crossover-Rate möglicherweise unterschätzt.
- ^{223}Radium führte bei Patienten mit ausschließlich ossären Metastasen und Lymphknotenmetastasen <3 cm gegenüber Placebo zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,71; Median 3,6 Monate) und zur Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten ossärer Komplikationen [8, 9]. Entsprechend der von der EMA im Juni 2018 verordneten Einschränkung der Zulassung ist der Einsatz von ^{223}Radium weiterhin begrenzt auf Patienten ohne viszerale Metastasen. ^{223}Radium soll nicht zusammen mit Abirateron und Prednison/Prednisolon gegeben werden. Bei Einsatz in Kombination mit Enzalutamid sollte eine osteoprotektive Therapie mit Denosumab erfolgen.
- ^{177}Lutetium-PSMA-617 führte bei PSMA-positiven Patienten nach Vorbehandlung mit einem Taxan und einem Androgen Receptor Targeted Agent zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des radiologischen progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,40; Median 5,3 Monate) und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,66; Median 4,0 Monate) [10].
- Einsatz von Bisphosphonaten oder dem RANKL Antikörper Denosumab bei ossären Metastasen; Bisphosphonate reduzieren das Risiko für das Auftreten skelettaler Ereignisse (HR

Kontaktdaten

Fachgesellschaft

- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
- Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)

Indikation

„Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist."

0,79; p=0,05). Als Einzelsubstanz ist dieser Effekt nur statistisch signifikant bei Zoledronat gegenüber Placebo (44,2 vs 33,2 %), Zoledronat verlängerte die Zeit bis zum Auftreten skelettaler Ereignisse [11]. Denosumab ist Zoledronat nicht unterlegen [12].

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der „Behandlung erwachsener Patienten mit mCRPC bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist." die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, siehe oben. Dazu gehört auch die Bestimmung des BRCA-Mutationsstatus als Voraussetzung für den Einsatz von Olaparib.

Referenzen

- S3 Leitlinie Prostatakarzinom, Juli 2021. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLl_S3_Prostatakarzinom_2021-10.pdf
- Bokemeyer C et al., Prostatakarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status März 2019. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/prostatakarzinom/@@view/html/index.html
- Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E et al.: EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. Eur Urol 79:263-282, 2021. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.09.046
- Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS et al.: Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med 368:38-48, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1209096
- Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE et al.: Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med 371:424-435, 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1405095
- Bono J de, Mateo J, Fizazi K, et al.: Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 382: 2091 – 2102, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa1911440
- Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al.: Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 383:2345-2357, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2022485
- Parker C, Nilsson D, Heinrich SI et al.: Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic

Kontaktdaten

Fachgesellschaft

- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
- Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)

Indikation

„Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist."

prostate cancer. N Engl J Med 369(3):213-23. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755

- Parker CC, Coleman RE, Sartor O et al.: Three-year Safety of Radium-223 Dichloride in Patients with Castration-resistant Prostate Cancer and Symptomatic Bone Metastases from Phase 3 Randomized Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer Trial. Eur Urol 73 :427-435, 2018. DOI : https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.06.021
- Sartor O, de Bono J, Chi KN et al.: Lutetium-177–PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 385:1091-1103, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2107322
- Saad F. Gleason DM, Murray R et al.: Long-Term Efficacy of Zoledronic Acid for the Prevention of Skeletal Complications in Patients With Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer. JNCI 96:879-882, 2004. DOI: https://doi.org/10.1093/jnci/djh141
- Fizazi K, Carducci M, Smith M et al.: Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. Lancet 377:813-822, 2011. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62344-6