

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Olaparib (Lynparza®)

AstraZeneca GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.11.2020

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| Inhaltsverzeichnis | 1 |
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 1 Modul 1 – allgemeine Informationen | 6 |
| 1.1 Administrative Informationen..... | 7 |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 8 |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels..... | 9 |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 12 |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen | 14 |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 23 |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 26 |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 30 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen | 7 |
| Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels | 7 |
| Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 8 |
| Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 9 |
| Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 10 |
| Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 12 |
| Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 16 |
| Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte | 17 |
| Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 24 |
| Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 25 |
| Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) | 26 |
| Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) | 27 |

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| ADT | Androgendeprivationstherapie |
| AML | Akute myeloische Leukämie |
| AR | Androgenrezeptor |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| BICR | Zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee (Blinded Independent Central Review) |
| BPI-SF | Brief Pain Inventory - Short Form |
| BRCA1, BRCA2 | Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene) 1, 2 |
| BRCAm | Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen mutiert |
| CTCAE | Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events) |
| CYP | Cytochrom P450 Gruppe, z. B. CYP1A2, CYP3A |
| EQ-5D | EuroQol 5-Dimension |
| FACT-P | Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostate Cancer |
| FAPSI-6 | FACT Advanced Prostate Symptom Index 6 |
| FAS | Full Analysis Set |
| FIGO | Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| HER2 | Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Human Epidermal Growth Factor Receptor) 2 |
| HR | Hazard Ratio |
| HRD | Homologe Rekombinationsdefizienz |
| ITT | Intention to Treat |
| KI | Konfidenzintervall |
| mCRPC | Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (metastatic castration-resistant Prostate Cancer) |
| MDS | Myelodysplastisches Syndrom |
| MID | Minimale klinisch relevante Veränderung (Minimal Important Difference) |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| mHSPC | Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer) |
| MwSt. | Mehrwertsteuer |
| NE | Nicht erreicht |
| NHA | Neue hormonelle Substanz (New Hormonal Agent) |
| nmCRPC | Nicht metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (Non-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer) |
| ORR | Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate) |
| OS | Gesamtüberleben (Overall Survival) |
| PARP | Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase |
| PFS2 | Progressionsfreies Überleben 2 (Progression-free Survival 2) |
| PT | Bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA |
| PSA | Prostata-spezifisches Antigen |
| RECIST | Response Evaluation Criteria In Solid Tumors |
| rPFS | Radiologisches progressionsfreies Überleben (Radiographic Progression-free Survival) |
| RR | Relatives Risiko |
| SOC | Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA |
| SSRE | Symptomatische skelettbezogene Komplikation (Symptomatic Skeletal-Related Event) |
| SUE | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| TOI | Trial Outcome Index |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| UESI | Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse |
| VAS | Visuelle Analogskala |
| vs. | Versus |
| zVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

| | |
|--|----------------------------------|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | AstraZeneca GmbH |
| Anschrift: | Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel |

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

| | |
|--|---------------------------------|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | AstraZeneca AB |
| Anschrift: | S-151 85 Södertälje Schweden |

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|--|---|
| Wirkstoff: | Olaparib |
| Handelsname: | Lynparza® 100 mg bzw. 150 mg Filmtabletten |
| ATC-Code: | L01XX46 |
| Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer | 35642 |
| Pharmazentralnummer (PZN) | 13704300 (100 mg) bzw. 13704317 (150 mg) |
| ICD-10-GM-Code | C61 (Bösartige Neubildung der Prostata) |
| Alpha-ID | I86600, I67972, I84534, I127421, I116424, I21705, I21713, I21711, I21708, I21573, I21706, I21707, I21710, I21721, I21709, I21712 |

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier ^a |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|
| <u>Prostatakarzinom</u> Lynparza [®] wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (<i>new hormonal agent</i>) umfasste, progredient ist. | 03.11.2020 | A |
| a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen | | |

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|--|---|
| <p><u>Ovarialkarzinom</u></p> <p>Lynparza® (Filmtabletten) wird angewendet als Monotherapie für die:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) <i>BRCA1/2</i>-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben. • Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell). <p>Lynparza® (Filmtabletten) in Kombination mit Bevacizumab wird angewendet als Monotherapie für die:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine <i>BRCA1/2</i>-Mutation und/oder genomische Instabilität (siehe Abschnitt 5.1). | <p>12.06.2019</p> <p>08.05.2018</p> <p>03.11.2020</p> |
| <p><u>Mammakarzinom</u></p> <p>Lynparza® (Filmtabletten) wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit <i>BRCA1/2</i>-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten <i>Setting</i> behandelt worden sein, es sei denn, die Patienten waren für diese Behandlungen nicht geeignet. Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Mammakarzinom sollten außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen oder für eine endokrine Therapie nicht geeignet sein.</p> | <p>08.04.2019</p> |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|---|--|
| <u>Adenokarzinom des Pankreas</u> Lynparza wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit Keimbahn- <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, die ein metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas haben und deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen Platin-haltigen Behandlung im Rahmen einer Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war. | 03.07.2020 |
| BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, FIGO: Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde, HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor, HRD: Homologe Rekombinationsdefizienz | |

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b |
|--|---|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist | Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Abirateronacetat, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel; unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, mCRPC: Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom, NHA: Neue hormonelle Substanz</p> | | |

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2019-B-249) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) fand am 16. Dezember 2019 statt. Im Rahmen dieser Beratung wurde eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Abirateronacetat (in der Folge nur noch als Abirateron bezeichnet), Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Olaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmt. Es wird davon ausgegangen, dass eine bestehende konventionelle Androgendeprivationstherapie (ADT) fortgeführt wird. Dieser Festlegung wird entsprechend nachfolgender Konkretisierung gefolgt: In die PROfound-Studie wurden nur jene Patienten eingeschlossen, für die nach ärztlicher Einschätzung zu diesem Zeitpunkt eine Therapie mit Abirateron oder Enzalutamid die patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellte.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Entsprechend wird der Zusatznutzen gegenüber dieser zVT abgeleitet. Die Patienten, für die zum gegebenen Zeitpunkt eine Taxan-basierte Chemotherapie die patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellte, wurden nicht in die PROfound-Studie eingeschlossen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurde die internationale, multizentrische, randomisierte, offene, aktivkontrollierte Phase-III-Zulassungsstudie PROfound (D081DC00007) für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Bezogen auf die BRCAm Zielpopulation erhielten 102 Patienten Olaparib und 58 Patienten eine Therapie nach Maßgabe des Arztes (Abirateron oder Enzalutamid).

Mortalität

Gesamtüberleben

Mit Olaparib lag die mediane Überlebenszeit bei 20,1 Monaten im Vergleich zu 14,4 Monaten unter Abirateron oder Enzalutamid. Dies entspricht einer klinisch relevanten Verlängerung um nahezu 6 Monate gegenüber dem bisherigen Standard NHA und ist umso bemerkenswerter, da 69,0% der Patienten aus dem Vergleichsarm Olaparib in der nachfolgenden Therapielinie erhielten. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,60 [0,40; 0,91]; $p=0,0117$). Das Mortalitätsrisiko wurde unter Olaparib gegenüber dem Vergleichsarm um 40% reduziert.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (rPFS (nach BICR) und PFS2)

Für das rPFS (nach BICR) lag ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,19 [0,12; 0,29]; $p<0,0001$) entsprechend einer klinisch relevanten Risikoreduktion von 81% vor. Es konnte mehr als eine Verdreifachung des rPFS (nach BICR) erreicht werden (medianes rPFS: 9,8 Monate gegenüber 3,0 Monaten im Vergleichsarm). Dies setzte sich beim PFS2 mit einem ebenfalls signifikanten Unterschied (HR [95%-KI]: 0,53 [0,34; 0,83]; $p=0,0010$) fort. Das mediane PFS2 war im Olaparib-Arm mit 15,8 Monaten um mehr als 50% verlängert gegenüber 9,9 Monaten im Vergleichsarm.

Zeit bis zur ersten SSRE

Für die Einzelkomponente Zeit bis zur Rückenmarkskompression aufgrund von Knochenmetastasen lag ein signifikanter Behandlungseffekt (HR [95%-KI]: 0,28 [0,07; 0,92], $p=0,0260$) entsprechend einer Risikoreduktion von 72% vor. Für den zusammengesetzten Endpunkt SSRE insgesamt lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen den beiden Behandlungsarmen vor (HR [95%-KI]: 0,64 [0,31; 1,39]; $p=0,2548$).

Patientenberichtete Morbidität***Schmerz (BPI-SF)***

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Schmerzprogression (Verschlechterung des stärksten Schmerzes) lag ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,35 [0,18; 0,67]; $p=0,0009$) entsprechend einer Risikoreduktion von 65% vor. Bei Patienten der Vergleichsgruppe kam es im Median bereits nach 5,5 Monaten zu einer Schmerzprogression; im Olaparib-Arm dagegen erst nach 22,8 Monaten. Bestätigt wird dies durch die Zeit bis zur ersten Verschlimmerung des Schmerzes (Verschlechterung der mittleren Schmerzintensität), die ebenso statistisch signifikant zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,33 [0,15; 0,69], $p=0,0016$) verlängert war.

EQ-5D VAS

Die Zeit bis zur Verschlechterung war statistisch signifikant zugunsten der Olaparib-Behandlung (HR [95%-KI]: 0,49 [0,27; 0,90], $p=0,0240$) verlängert. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung beim EQ-5D VAS betrug im Olaparib-Arm 9,1 Monate und im Vergleichsarm 2,0 Monate.

FACT-P – Symptomindex FAPSI-6

Ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib lag in der Zeit bis zur Verschlechterung des Symptomindex FAPSI-6 vor (HR [95%-KI]: 0,51 [0,26; 1,00], $p=0,0440$). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung beim FAPSI-6 betrug im Olaparib-Arm 14,7 Monate und im Vergleichsarm 5,5 Monate.

Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität***FACT-P***

In allen Skalen des FACT-P-Fragebogens lagen keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Unter der Olaparib-Behandlung war die gesundheitsbezogene Lebensqualität auf vergleichbarem Niveau wie unter NHA-Behandlung.

Sicherheit

Hinsichtlich der Gesamtrate der UE jeglichen Schweregrades wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Olaparib und dem Vergleichsarm beobachtet. Auch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Gesamtrate schwerer UE (CTCAE-Grad ≥ 3); schwerwiegender UE; UE, die zum Therapieabbruch führten als auch UE von speziellem Interesse.

Unter Olaparib zeigten sich Nachteile in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und zwar dargestellt unabhängig vom Schweregrad (HR [95%-KI]: 3,09 [1,64; 6,47], $p=0,0005$) und als schwere UE (HR [95%-KI]: 7,23 [2,15; 44,94], $p=0,0016$). Diese Nachteile auf SOC-Ebene lassen sich dem PT Anämie (HR [95%-KI]: 3,33 [1,65; 7,66], $p=0,0013$) bzw. schwere Anämie (HR [95%-KI]: 11,60 [2,42; 208,02], $p=0,0027$) zuordnen. Für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib vor (HR [95%-KI]: 1,97 [1,24; 3,24] $p=0,0036$), der hauptsächlich auf den PT Übelkeit (HR [95%-KI]: 2,79 [1,46; 5,90], $p=0,0027$) zurückzuführen ist.

Für die SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen lag ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib vor (HR [95%-KI]: 0,53 [0,32; 0,91] $p=0,0213$).

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b |
|---|---|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist | Ja |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, mCRPC: Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom, NHA: Neue hormonelle Substanz | | |

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte

| PROfound-Studie Endpunkt | Olaparib | | Therapie nach Maßgabe des Arztes (Abirateron/Enzalutamid) | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes (Abirateron/Enzalutamid) | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---------------|-----------------|---|-----------------|--|---|
| | n/N (%) | Median (Monate) | n/N (%) | Median (Monate) | Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert | |
| Mortalität | | | | | | |
| OS | 53/102 (52,0) | 20,1 | 41/58 (70,7) | 14,4 | HR: 0,60 [0,40; 0,91]; 0,0117 | Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen |
| Morbidität | | | | | | |
| Progressionsfreies Überleben | | | | | | |
| rPFS (nach BICR) | 62/102 (60,8) | 9,8 | 51/58 (87,9) | 3,0 | HR: 0,19 [0,12; 0,29]; <0,0001 | Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen |
| PFS2 | 46/102 (45,1) | 15,8 | 36/58 (62,1) | 9,9 | HR: 0,53 [0,34; 0,83]; 0,0010 | |
| Skelettale Symptome | | | | | | |
| Zeit bis zur symptomatischen skelettbezogenen Komplikation (SSRE) | 18/102 (17,6) | NE | 12/58 (20,7) | NE | HR: 0,64 [0,31; 1,39]; 0,2548 | Hinweis auf geringen Zusatznutzen |
| Zeit bis zur ersten Knochenfraktur aufgrund von Knochenmetastasen | 5/102 (17,6) | NE | 4/58 (6,9) | NE | HR: 0,56 [0,15; 2,31]; 0,3097 | |
| Zeit bis zur ersten Strahlentherapie wegen skelettaler Symptome | 15/102 (14,7) | NE | 8/58 (13,8) | NE | HR: 0,88 [0,38; 2,20]; 0,8616 | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| PROfound-Studie Endpunkt | Olaparib | | Therapie nach Maßgabe des Arztes (Abirateron/Enzalutamid) | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes (Abirateron/Enzalutamid) | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---------------|-----------------|---|-----------------|--|---|
| | n/N (%) | Median (Monate) | n/N (%) | Median (Monate) | Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert | |
| Zeit bis zur ersten Rückenmarkskompression aufgrund von Knochenmetastasen | 4/102 (3,9) | NE | 7/58 (12,1) | NE | HR: 0,28 [0,07; 0,92]; 0,0260 | Hinweis auf geringen Zusatznutzen |
| Zeit bis zum ersten chirurgischen Eingriff wegen Knochenmetastasen | 1/102 (1,0) | NE | 2/58 (3,4) | NE | HR: 0,22 [0,01; 2,29]; 0,2070 | |
| Patientenberichtete Morbidität | | | | | | |
| BPI-SF | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Schmerzprogression | 25/102 (24,5) | 22,8 | 19/58 (32,8) | 5,5 | HR: 0,35 [0,18; 0,67]; 0,0009 | Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen |
| Zeit bis zu ersten Verschlimmerung des Schmerzes | 19/102 (18,6) | NE | 15/58 (25,9) | 5,5 | HR: 0,33 [0,15; 0,69]; 0,0016 | |
| EQ-5D VAS | | | | | | |
| Zeit bis zur Verschlechterung (MID=10) | 37/102 (36,3) | 9,1 | 20/58 (34,5) | 2,0 | HR: 0,49 [0,27; 0,90]; 0,0240 | Hinweis auf geringen Zusatznutzen |
| FACT-P - FAPSI-6 | | | | | | |
| Zeit bis zur Verschlechterung | 32/102 (31,4) | 14,7 | 15/58 (25,9) | 5,5 | HR: 0,51 [0,26; 1,00]; 0,0440 | Hinweis auf geringen Zusatznutzen |
| Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | | |
| FACT-P | | | | | | |
| FACT-P Gesamtscore | | | | | | Zusatznutzen nicht belegt |
| Zeit bis zur Verschlechterung | 47/102 (46,1) | 5,5 | 20/58 (34,5) | 3,6 | HR: 0,65 [0,37; 1,17]; 0,1641 | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| PROfound-Studie Endpunkt | Olaparib | | Therapie nach Maßgabe des Arztes (Abirateron/Enzalutamid) | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes (Abirateron/Enzalutamid) | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---------------|-----------------|---|-----------------|--|---|
| | n/N (%) | Median (Monate) | n/N (%) | Median (Monate) | Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert | |
| <i>TOI</i> | | | | | | |
| Zeit bis zur Verschlechterung | 41/102 (40,2) | 7,3 | 19/58 (32,8) | 3,6 | HR: 0,71 [0,40; 1,28]; 0,3187 | Zusatznutzen nicht belegt |
| Sicherheit | | | | | | |
| UE | 99/102 (97,1) | 0,5 | 52/58 (89,7) | 0,9 | HR: 1,23 [0,88; 1,75]; 0,3297 | Zusatznutzen nicht belegt |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) | 56/102 (54,9) | 8,3 | 23/58 (39,7) | 12,7 | HR: 0,97 [0,60; 1,63]; 0,8873 | |
| SUE | 38/102 (37,3) | NE | 14/58 (24,1) | 11,1 | HR: 0,99 [0,53; 1,93]; 0,9988 | |
| Abbruch wegen UE | 19/102 (18,6) | NE | 6/58 (10,3) | NE | HR: 1,15 [0,47; 3,23]; 0,6886 | |
| <p>Datenstand: 20.03.2020 (Progressionsassoziierte Endpunkte: 04.06.2019)</p> <p>Analysepopulation: FAS (ITT- Teilpopulation der Patienten mit BRCAm) für Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität; Safety-Analysis-Set für Sicherheit (Teilpopulation der BRCAm-Patienten).</p> <p>Verschlechterung: Abnahme im Vergleich zum Ausgangswert die jeweilige MID.</p> <p><u>Analyse der Wirksamkeitsendpunkte und der patientenberichteten Endpunkte:</u></p> <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die Analyse der stetigen Endpunkte erfolgte durch eine MMRM-Analyse mit unstrukturierter Kovarianz-Struktur.</p> <p><u>Analyse der Sicherheit:</u></p> <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur.</p> <p>BICR: Zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee, BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form, BRCAm: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen mutiert; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse, EQ-5D: EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostate Cancer, FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy - General, FAPSI: FACT Advanced Prostate Symptom Index, FAS: Full Analysis Set, HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MID: Minimale klinisch relevante Veränderung, MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, NE: Nicht erreicht, OS: Gesamtüberleben, rPFS: radiologisches Progressionsfreies Überleben, PFS: Progressionsfreies Überleben, PFS2: radiologisches Progressionsfreies Überleben 2, RR: Relatives Risiko, SSRE: Symptomatische skelettbezogene Komplikation, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TOI: Trial Outcome Index, UE: Unerwünschtes Ereignis, VAS: Visuelle Analogskala, vs.: Versus</p> | | | | | | |

Mortalität**Gesamtüberleben**

Das Mortalitätsrisiko wurde unter Olaparib gegenüber dem Vergleichsarm um 40% reduziert und das mediane Überleben um ca. 50% verlängert. Dies entspricht in Anbetracht des weit fortgeschrittenen Krankheitsstadiums einer sehr deutlichen Verbesserung, sodass ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Olaparib abgeleitet wird.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (rPFS und PFS2)

Eines der Haupttherapieziele bei einer unheilbaren Erkrankung wie dem mCRPC ist das Verzögern eines weiteren Fortschreitens der Erkrankung und der damit assoziierten patientenrelevanten Folgen wie Verschlechterung bzw. Verstärkung der bereits vorhandenen Krankheitssymptome, oder aber der Entwicklung neuer Symptome. Diese Verzögerung trägt dazu bei, die Lebensqualität möglichst lange aufrecht zu erhalten und stellt somit einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Für Patienten therapiert mit Olaparib konnte mehr als eine Verdreifachung des rPFS (BICR) erreicht werden. Zudem blieb dieser initiale Effekt bestehen und zeigte sich ebenso ausgeprägt beim PFS2 (mehr als 50% verlängert gegenüber dem Vergleichsarm). Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (rPFS und PFS2) liegt somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** vor.

Zeit bis zur ersten SSRE

Für den Patienten bedeutet das Eintreten einer Rückenmarkskompression den Verlust der Eigenständigkeit im Alltag und eine starke Pflegebedürftigkeit. In Anbetracht der für die Patienten großen Bedeutung eines solchen Ereignisses ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Patientenberichtete Morbidität

Schmerz (BPI-SF)

Beim mCRPC sind insbesondere Knochenschmerzen, verursacht durch die typischen Knochenmetastasen, die in 70-90% der Patienten auftreten, patientenrelevant. Olaparib verzögert die Schmerzprogression um bis zu 1,5 Jahre und kann somit zu einem weniger eingeschränkten Leben der Patienten beitragen. Zusammen mit der verzögerten Verschlimmerung der Schmerzen ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

EQ-5D VAS

Für die Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D VAS liegt ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** vor.

FACT-P – Symptomindex FAPSI-6

Beim FAPSI-6 handelt es sich um einen krankheitsspezifischen Symptomindex, der aus der Summe von drei Fragen zu Schmerzen und je einer Frage zu Fatigue, Gewichtsverlust, und Sorgen über eine Verschlechterung des Gesundheitszustands gebildet wird. Dabei handelt es sich um Symptome, die von den Patienten direkt wahrgenommen werden. Der beobachtete statistisch signifikante Behandlungseffekt unterstreicht den Vorteil einer Behandlung mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Olaparib im Vergleich zu einer Behandlung mit Abirateron oder Enzalutamid in Bezug auf die patientenberichtete Morbidität.

Für die Zeit bis zur Verschlechterung des Symptomindex FAPSI-6 liegt somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** vor.

Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität***FACT-P***

Bezüglich der Symptomatik ist das Patientenkollektivs des mCRPC sehr heterogen. Zu nennen sind hier die Art und Ausprägung des Metastasengeschehens mit Schmerzen und skelettalen Ereignissen. In der palliativen Behandlungssituation, in der sich die mCRPC-Patienten befinden, ist weniger die Verbesserung als der möglichst lange Erhalt der Lebensqualität ein wichtiges Therapieziel. In allen Skalen bzw. Scores des FACT-P-Fragebogens lagen keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Unter der Olaparib-Behandlung war die gesundheitsbezogene Lebensqualität auf ähnlichem Niveau zur NHA-Behandlung. Somit ist für den FACT-P-Fragebogen **kein Zusatznutzen** für Olaparib gegenüber der zVT der NHA (Abirateron oder Enzalutamid) belegt.

Sicherheit

Der Vorteil der Olaparib-Behandlung bei der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenenerkrankungen stützt die ebenso vorliegenden Vorteile in der Morbidität in Bezug auf Knochenmetastasen und Schmerzkontrolle. Lediglich auf PT Ebene traten Anämie und Übelkeit als Nachteil für Olaparib hervor. Beide gehören zu den bekannten Nebenwirkung von Olaparib, mit deren Behandlung die Ärzte über ausreichend klinische Erfahrungen und therapeutische Möglichkeiten (Dosisreduktion, Therapieunterbrechung, ggf. Bluttransfusion bzw. Antiemetikagabe) verfügen. Dass dies der Fall ist, wird deutlich durch die wenigen Fälle, bei denen es zum Therapieabbruch aufgrund dieser unerwünschten Ereignisse kam. Abschließend lässt sich festhalten, dass in Abwesenheit weiterer signifikanter Unterschiede zusammen mit der guten Behandelbarkeit der bekannten Nebenwirkungen von Olaparib und dem Aufrechterhalten der Lebensqualität für die Patienten für die Sicherheitsendpunkte **kein Zusatznutzen** belegt ist.

Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens

Mit der Studie PROfound liegen Ergebnisse der Evidenzstufe Ib mit einer hohen Ergebnissicherheit (niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene, hohe methodische Qualität) vor. Es konnte eindrücklich gezeigt werden, dass Olaparib im palliativen Therapieumfeld des mCRPC gegenüber der zVT der NHA (Abirateron oder Enzalutamid) statistisch signifikante, klinisch hochrelevante und patientenrelevante Vorteile bietet:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens um nahezu 6 Monate gegenüber dem bisherigen Standard
- Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um mehr als 6 Monate und somit auf mehr als das Dreifache, was sich auch in einer verlängerten Zeit bis zum zweiten Progress manifestiert
- Klinisch relevante Verzögerung des Voranschreitens des Schmerzempfindens,
- Klinisch relevante Risikoreduktion für das Auftreten von Rückenmarkskompressionen
- Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten, wozu ein gut behandelbares Nebenwirkungsprofil ohne schwerwiegende Toxizität beiträgt

In der Gesamtschau der Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung und im Einklang mit § 5 Abs. 7 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zeigte sich für Olaparib in der BRCAm-Zielpopulation eine gegenüber Abirateron oder Enzalutamid nachhaltige und deutliche Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens. Es ergibt sich somit in der Gesamtabwägung ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation von Olaparib umfasst erwachsene Patienten mit mCRPC mit einer BRCA1/2-Mutation (in der Keimbahn oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist. Folgend wird das genaue Therapiesetting für jene Patienten näher dargestellt:

Die Patienten befinden sich in Stadium IV mit einem M1-Status, der gemäß TNM-Klassifikation das Vorliegen von Fernmetastasen (nicht-regionäre Lymphknoten, Knochen oder andere Organe) kennzeichnet. In diesem Stadium hat die Behandlung des Prostatakarzinoms eine palliative Zielsetzung.

Die Vorbehandlung mit mindestens einer NHA umfasst gemäß Zulassung aktuell die Substanzen Abirateron, Enzalutamid, Apalutamid und Darolutamid. Patienten können diese Substanzen gemäß ihrer Zulassung zur Behandlung eines nicht metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (nmCRPC; Darolutamid, Apalutamid, Enzalutamid), eines hormon-sensitiven metastasierten Prostatakarzinoms (mHSPC; Abirateron, Apalutamid) oder eines mCRPC (Abirateron, Enzalutamid) erhalten. Das Anwendungsgebiet von Olaparib umfasst daher auch Patienten mit mCRPC, die in einem dieser drei Stadien ein Fortschreiten ihrer Erkrankung unter einer NHA erfahren. Darüber hinaus kann der Progress unter einer NHA auch eine oder mehrere Therapielinien zurückliegen und ist nicht auf eine einzige Vortherapie mit einer NHA begrenzt. Damit ist das Anwendungsgebiet von Olaparib unabhängig von Therapielinien und kann zu jedem Zeitpunkt der Therapie des mCRPC nach einem vorangegangenen Progress unter NHA-Therapie angewendet werden.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Nahezu alle Männer mit einem metastasierten Prostatakarzinom entwickeln mit voranschreitendem Verlauf der Erkrankung eine Resistenz gegen primäre Optionen der ADT, einer grundlegenden Säule der Therapie des Prostatakarzinoms. NHA sind eine wirksame Option im kastrationsresistenten oder hormonrefraktären Stadium des Prostatakarzinoms, da sie verschiedene Stellen des Androgenrezeptor (AR)-Signalwegs blockieren und so das Tumorwachstum verlangsamen können. Da die Anwendung von NHA in immer frühere Stadien der Erkrankung (z. B. nmCRPC oder mHSPC) rückt, verstärkt sich der Bedarf beim mCRPC nach wirksamen und zugleich verträglichen Therapieoptionen mit alternativem Wirkmechanismus zu Zytostatika und Inhibitoren des AR-Signalwegs. Olaparib adressiert mit seinem grundsätzlich unterschiedlichen und neuartigen Wirkmechanismus, der gezielt die genetische BRCA-Mutation einbezieht, diesen Bedarf.

In der PROfound-Studie führte die Behandlung mit Olaparib zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zur Therapie mit einer NHA (Abirateron oder Enzalutamid). Weiterhin verzögerte Olaparib das Auftreten einer Rückenmarkskompression durch Knochenmetastasen und führte zu einer deutlichen Reduktion von Schmerzen bei Erhalt der Lebensqualität und insgesamt guter Verträglichkeit.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|--|---|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist | 1.486-1.976 |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, mCRPC: Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; NHA: Neue hormonelle Substanz | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|---|---|---|---|---------------------------------|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist | Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist, für die Abirateron oder Enzalutamid die patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt | Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen | 1.486-1.976 ^b |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Angabe zur Anzahl der Patienten in der GKV bezieht sich auf die gesamte Zielpopulation gemäß Anwendungsgebiet. Der Anteil der Patienten innerhalb der Zielpopulation, für die Abirateron oder Enzalutamid die patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt, ist nicht quantifizierbar.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, mCRPC: Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom, NHA: Neue hormonelle Substanz</p> | | | | |

Die Patientenpopulation mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen umfasst diejenigen Patienten, für die Abirateron/Enzalutamid die patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt. Zudem wird eine weitere Patientengruppe von der Zielpopulation umfasst, für die Docetaxel/Cabazitaxel die patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt. Es liegen jedoch keine verlässlichen Quellen vor, die eine Quantifizierung dieser beiden Patientengruppen ermöglichen.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^{b,c} |
|--|---|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist | 68.567,77 € - 70.614,25 € |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Jahrestherapiekosten unter Berücksichtigung der konventionellen ADT als Begleittherapie und eines MwSt.-Satzes von 16%.</p> <p>c: Für die Untergrenze wurde die günstigste Form der konventionellen ADT herangezogen (Behandlung mit Leuprorelin), für die Obergrenze wurde die teuerste Form berücksichtigt (Orchiektomie).</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie, BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, mCRPC: Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom, MwSt.: Mehrwertsteuer, NHA: Neue hormonelle Substanz</p> | | |

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^{b,c} |
|------------------------|---|---|---|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist | Abirateron + Prednison + ADT | Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist | 45.979,00 € - 48.025,48 € |
| A | Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist | Abirateron + Prednisolon + ADT | Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist | 45.966,48 € - 48.012,96 € |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^{b,c} |
|------------------------|---|--|---|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist | Enzalutamid + ADT | Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist | 44.711,76 € - 46.758,24 € |
| A | Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist | Docetaxel + Prednison + ADT | Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist | 21.592,79 € -23.639,27 € |
| A | Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist | Docetaxel + Prednisolon + ADT | Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist | 21.545,76 € -23.592,24 € |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^{b,c} |
|------------------------|---|---|---|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist | Cabazitaxel + Prednison + ADT | Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist | 66.028,40 € -68.074,88 € |
| A | Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist | Cabazitaxel + Prednisolon + ADT | Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist | 66.015,88 € -68.062,36 € |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Jahrestherapiekosten unter Berücksichtigung der konventionellen ADT als Begleittherapie und eines MwSt.-Satzes von 16%.

c: Für die Untergrenze wurde die günstigste Form der konventionellen ADT herangezogen (Behandlung mit Leuprorelin), für die Obergrenze wurde die teuerste Form berücksichtigt (Orchiektomie).

ADT: Androgendeprivationstherapie, BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, mCRPC: Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom, MwSt.: Mehrwertsteuer, NHA: Neue hormonelle Substanz

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Behandlung mit Lynparza sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der mit der Anwendung von onkologischen Arzneimitteln vertraut ist.

Die empfohlene Lynparza-Dosis beträgt 300 mg (zwei 150-mg-Tabletten) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 600 mg.

Es wird empfohlen, die Behandlung bis zur Progression der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortzuführen.

Bei älteren Patienten ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich.

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion beträgt die empfohlene Lynparza-Dosis 200 mg (zwei 100-mg-Tabletten) zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 400 mg).

Lynparza kann Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion ohne Anpassung der Dosierung gegeben werden.

Lynparza wird für die Anwendung bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz nicht empfohlen.

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation A oder B) kann Lynparza ohne Dosisanpassung angewendet werden. Für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation C) wird Lynparza nicht empfohlen.

Gegenanzeigen bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels sowie bei Stillen während der Behandlung und einem Monat nach Einnahme der letzten Dosis.

Patienten sollten die Behandlung mit Lynparza erst beginnen, wenn sie sich von der hämatologischen Toxizität aufgrund einer vorangegangenen Krebstherapie erholt haben. Eine Untersuchung des großen Blutbilds bei Behandlungsbeginn und nachfolgende monatliche

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kontrollen werden für die ersten 12 Behandlungsmonate sowie danach in periodischen Abständen empfohlen. Weitere Vorsichtsmaßnahmen und Empfehlungen zum Umgang mit hämatologischer Toxizität sind Abschnitt 4.4 der Fachinformation zu entnehmen.

Wenn MDS und/oder AML während der Therapie mit Lynparza festgestellt werden, wird empfohlen, Lynparza abzusetzen und den Patienten entsprechend zu behandeln.

Bei Auftreten von neuen oder sich verschlechternden Atemwegssymptomen oder wenn ein abnormer Befund beim Thorax-Röntgen festgestellt wird, sollte die Behandlung mit Lynparza unterbrochen und eine unverzügliche Untersuchung eingeleitet werden. Bei einer bestätigten Pneumonitis sollte Lynparza abgesetzt und der Patient entsprechend behandelt werden.

Lynparza sollte während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Therapie kein zuverlässiges Verhütungsmittel verwenden, nicht angewendet werden, da es den Fötus schädigen kann.

Die gleichzeitige Anwendung von Lynparza und starken oder moderaten Cytochrom P450 (CYP)3A-Inhibitoren wird nicht empfohlen. Wenn ein starker oder moderater CYP3A-Inhibitor gleichzeitig angewendet werden muss, sollte die Dosis von Lynparza reduziert werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Lynparza und starken oder moderaten CYP3A-Induktoren wird nicht empfohlen. Die Wirksamkeit von Lynparza kann erheblich reduziert sein.