



IQWiG-Berichte – Nr. 1075

Olaparib (Prostatakarzinom) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A20-106
Version: 1.0
Stand: 11.03.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Olaparib (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

02.12.2020

Interne Auftragsnummer

A20-106

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Joachim Leißner, Kliniken der Stadt Köln gGmbH, Klinik für Urologie

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Deborah Ingenhag-Reister
- Christiane Balg
- Michaela Florina Kerekes
- Stefan Kobza
- Inga Overesch
- Christoph Schürmann
- Ulrike Seay
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Olaparib, Prostata-Tumoren – Kastrationsresistente, Nutzenbewertung, NCT02987543

Keywords: Olaparib, Prostatic Neoplasms – Castration-Resistant, Benefit Assessment, NCT02987543

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	10
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	10
2.3.1 Eingeschlossene Studien	11
2.3.2 Studiencharakteristika	11
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	26
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	26
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	30
2.4.3 Ergebnisse	34
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	42
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	42
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	42
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	46
3 Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie	49
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	49
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	49
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	49
3.1.3 Patienten in der GKV-Zielpopulation	49
3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	53
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	53
3.2.1 Behandlungsdauer	54
3.2.2 Verbrauch	54
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	54

3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	54
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	55
3.2.6	Versorgungsanteile	55
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	56
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	56
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	56
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	57
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	58
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	59
5	Literatur	61
Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen		65
Anhang B – Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven).....		71
B.1	– Mortalität.....	71
B.2	– Morbidität.....	72
B.3	– Nebenwirkungen	75
Anhang C – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)		78

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Olaparib	3
Tabelle 3: Olaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Olaparib	10
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + ADT vs. Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT	11
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + ADT vs. Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT	12
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + ADT vs. Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT.....	14
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + ADT vs. Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT	18
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + ADT vs. Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT	20
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + ADT vs. Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT	23
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + ADT vs. Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT	25
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + ADT vs. Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT	28
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + ADT vs. Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT.....	31
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + ADT vs. Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT.....	35
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + ADT vs. Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT	38
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Olaparib + ADT vs. Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT	44
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Olaparib + ADT im Vergleich zu Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT.....	46
Tabelle 18: Olaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	47
Tabelle 19: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patienten in der GKV- Zielpopulation.....	50
Tabelle 20: Olaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	56
Tabelle 21: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation	57

Tabelle 22: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient bezogen auf 1 Jahr.....	58
Tabelle 23: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + ADT vs. Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT	66
Tabelle 24: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + ADT vs. Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT	67
Tabelle 25: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + ADT vs. Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT	68
Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + ADT vs. Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT	69

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben	71
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), erstmalige Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	72
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzintensität (BPI-SF Items 3– 6) (ergänzend dargestellt), erstmalige Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	72
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse.....	73
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt neue symptomatische, pathologische Knochenfrakturen	73
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Strahlentherapie zur Verhinderung oder Linderung skelettaler Symptome.....	74
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Auftreten einer Rückenmarks- kompression.....	74
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt orthopädisch-chirurgischer Eingriff wegen Knochenmetastasen.....	75
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs	75
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3)	76
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs	76
Abbildung 12; Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Anämie (PT, schwere UEs [operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3])	77
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit (PT, UEs)	77

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Androgendeprivationstherapie
AML	akute myeloische Leukämie
ATM	Ataxia Telangiectasia Mutated
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form
BRCA	Breast Cancer Associated Gene (Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen)
CRPC	Castration-resistant prostate Cancer (kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European public Assessment Report
EQ-5D	European-Quality-of-Life-Questionnaire-5-Dimensions
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin-freisetzendes Hormon
HRR	homologe Rekombinationsreparatur
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
mCRPC	Metastatic castration-resistant prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
MDS	myelodysplastisches Syndrom
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
mPC	Metastatic prostate Cancer (metastasiertes Prostatakarzinom)
NHA	New hormonal Agent (neue hormonelle Substanz)
PCWG3	Prostate Cancer Working Group 3
PRO	Patient-reported Outcome
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PT	bevorzugter Begriff
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria In-Solid-Tumors

Abkürzung	Bedeutung
RKI	Robert Koch-Institut
rPFS	radiologisch bestätigtes progressionsfreies Überleben
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Olaparib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.12.2020 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Olaparib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.12.2020 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen-(BRCA)1/2-Mutationen (in der Keimbahn und / oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (NHA) umfasste, progredient ist.

Tabelle 2 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Olaparib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^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 ^{b, c}	patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel; unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine bestehende konventionelle ADT (operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten) fortgeführt wird. c. Der G-BA hat die vorliegende zweckmäßige Vergleichstherapie nur für solche Patienten festgelegt, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung mit Abirateron und / oder Enzalutamid progredient ist. ADT: Androgendeprivationstherapie; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; mCRPC: metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom; NHA: neue hormonelle Substanz	

Der pU folgt zunächst der Festlegung des G-BA. Im Folgenden schränkt er die vom G-BA genannten Optionen ein und benennt eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Abirateron oder Enzalutamid als Vergleichstherapie. Bei der Selektion relevanter Studien hat er jedoch alle der vom G-BA genannten Optionen der patientenindividuellen Therapie berücksichtigt. Die vorliegende Nutzenbewertung von Olaparib wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Ergebnisse

Studienpool und Studiencharakteristika

Für die Nutzenbewertung ist die Studie PROfound relevant. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, offene Studie, in der Olaparib unter Fortführung der bestehenden Androgendeprivationstherapie (ADT; im Folgenden als Olaparib + ADT bezeichnet) mit einer Therapie nach Wahl der Ärztin bzw. des Arztes unter Auswahl von Abirateron oder Enzalutamid verglichen wird. Die Therapie mit Abirateron oder Enzalutamid erfolgte ebenfalls jeweils unter Fortführung der bestehenden ADT, und Abirateron wurde zusätzlich mit Prednison gegebenenfalls Prednisolon kombiniert (im Folgenden als Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT bezeichnet).

In die Studie wurden erwachsene Männer mit mCRPC und Mutation in einem Gen, welches in die homologe Rekombinationsreparatur (HRR) involviert ist, eingeschlossen, vorausgesetzt, dass ihre Erkrankung unter Vortherapie mit einer NHA progredient war und sie einen Allgemeinzustand nach Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0, 1 oder 2 aufwiesen. Die NHA-Vortherapie sollte zur Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms (mPC) oder des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC) erfolgt sein. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses sollten die Patienten eine radiologische Progression bei bestehender ADT (medikamentöse oder chirurgische Kastration) aufweisen.

In die Studie wurden insgesamt 387 Patienten eingeschlossen und je nach Mutation Kohorte A (*BRCA1, BRCA2, Ataxia Telangiectasia Mutated [ATM]*) oder Kohorte B (andere in der HRR involvierte Gene) zugeordnet. Innerhalb der Kohorten wurden die Patienten im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Olaparib oder der entsprechenden Therapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes (Abirateron oder Enzalutamid) randomisiert zugeteilt.

Die Behandlung der Patienten erfolgte nach den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation.

Primärer Endpunkt der Studie ist das radiologisch bestätigte progressionsfreie Überleben (rPFS), patientenrelevante sekundäre Endpunkte beinhalten das Gesamtüberleben sowie Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen (UEs).

Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation

In die Studie PROfound wurden Patienten mit Mutationen in verschiedenen Genen, die an der HRR beteiligt sind, eingeschlossen. Der pU legt Auswertungen der Teilpopulation der Patienten mit BRCA1/2-Mutation vor. Diese sind für die Nutzenbewertung relevant und umfassen insgesamt 160 Patienten, davon 102 Patienten im Interventionsarm und 58 Patienten im Vergleichsarm.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bei der Studie PROfound handelt es sich um eine Multikomparatorstudie, in die nur solche Patienten eingeschlossen wurden, für die eine Therapie mit Abirateron oder Enzalutamid infrage kam. Somit sind nicht alle Therapieoptionen umfasst, die der G-BA unter der patientenindividuellen Therapie benennt. Für die Patienten in der relevanten Teilpopulation wird davon ausgegangen, dass Abirateron oder Enzalutamid patientenindividuell am besten geeignet war und somit die zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat umgesetzt ist.

Für die Nutzenbewertung können auf Basis der Studie PROfound aufgrund der Einschränkungen in den Therapieoptionen nur Aussagen für diejenigen Patienten getroffen werden, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Abirateron oder Enzalutamid patientenindividuell am besten geeignet ist. Zu Patienten, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Cabazitaxel patientenindividuell am besten geeignet ist, liegen keine Daten vor.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird mit niedrig bewertet. Für die Ergebnisse zu allen Endpunkten wird das Verzerrungspotenzial jeweils als hoch eingestuft.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Olaparib + ADT im Vergleich zu Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib gegenüber einer patientenindividuellen Therapie (Abirateron oder Enzalutamid).

Morbidität

stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)

Für den Endpunkt stärkster Schmerz (Brief Pain Inventory – Short Form [BPI-SF] Item 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Olaparib + ADT im Vergleich zu Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib gegenüber einer patientenindividuellen Therapie (Abirateron oder Enzalutamid).

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

Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Olaparib + ADT im Vergleich zu Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der SMD liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von –0,2 bis 0,2. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert.

Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib gegenüber einer patientenindividuellen Therapie (Abirateron oder Enzalutamid).

symptomatische skelettbezogene Ereignisse

Bei dem Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der folgende Ereignisse beinhaltet:

- neue symptomatische, pathologische Knochenfrakturen
- Strahlentherapie zur Verhinderung oder Linderung skelettaler Symptome
- Auftreten einer Rückenmarkskompression
- orthopädisch-chirurgischer Eingriff wegen Knochenmetastasen

Für den kombinierten Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib gegenüber einer patientenindividuellen Therapie (Abirateron oder Enzalutamid), ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Neue symptomatische, pathologische Knochenfrakturen, Strahlentherapie zur Verhinderung oder Linderung skelettaler Symptome, orthopädisch-chirurgischer Eingriff wegen Knochenmetastasen

Für die Endpunkte neue symptomatische, pathologische Knochenfrakturen, Strahlentherapie zur Verhinderung oder Linderung skelettaler Symptome und orthopädisch-chirurgischer Eingriff wegen Knochenmetastasen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib gegenüber einer patientenindividuellen Therapie (Abirateron oder Enzalutamid), ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Auftreten einer Rückenmarkskompression

Für den Endpunkt Auftreten einer Rückenmarkskompression zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Olaparib + ADT im Vergleich zu Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie (Abirateron oder Enzalutamid).

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben anhand der visuellen Analogskala [VAS] des European-Quality-of-Life-Questionnaire-5-Dimensions [EQ-5D], liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie (Abirateron oder Enzalutamid), ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-P

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate [FACT-P], liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie (Abirateron oder Enzalutamid), ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

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

Für die Endpunkte schwerwiegende UEs (SUEs), schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Olaparib im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie (Abirateron oder Enzalutamid), ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

PRO-CTCAE

Zu dem Endpunkt Patient-reported Outcome(PRO)-CTCAE liegen keine Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Olaparib im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie (Abirateron oder Enzalutamid), ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

MDS, AML und Pneumonitis (jeweils PT, UEs)

Zu den spezifischen UEs myelodysplastisches Syndrom (MDS) und akute myeloische Leukämie (AML) (jeweils PT, UEs) liegen keine Daten, und zu dem spezifischen UE Pneumonitis (PT, UEs) liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Olaparib im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie (Abirateron oder Enzalutamid), ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Anämie (PT, schwere UEs), Übelkeit (PT, UEs)

Für die spezifischen UEs Anämie (PT, schwere UEs) und Übelkeit (PT, UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Olaparib + ADT im Vergleich zu Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Olaparib im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie (Abirateron oder Enzalutamid).

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Patienten, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Abirateron oder Enzalutamid patientenindividuell am besten geeignet ist

In der Gesamtschau zeigen sich überwiegend positive und nur wenige negative Effekte von Olaparib im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie (Abirateron oder Enzalutamid).

Für das Gesamtüberleben liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor. In den Kategorien schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen und nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zeigen sich mehrere Anhaltspunkte für positive Effekte mit geringem bis zu beträchtlichem Ausmaß. Demgegenüber stehen Anhaltspunkte für negative Effekte mit bis zu erheblichem Ausmaß. Diese stellen jedoch die positiven Effekte nicht infrage.

Zusammenfassend ergibt sich für 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 und für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Abirateron oder Enzalutamid patientenindividuell am besten geeignet ist, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Olaparib gegenüber einer patientenindividuellen Therapie (Abirateron oder Enzalutamid).

Patienten, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Cabazitaxel patientenindividuell am besten geeignet ist

Für 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 und für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Cabazitaxel patientenindividuell am besten geeignet ist, legt der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie (Docetaxel oder Cabazitaxel) keine Daten vor, ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Tabelle 3 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 3: Olaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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 ^{b, c}	patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel; unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel	Patienten, für die Abirateron oder Enzalutamid patientenindividuell am besten geeignet ist: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
		Patienten, für die Docetaxel oder Cabazitaxel patientenindividuell am besten geeignet ist: Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine bestehende konventionelle ADT (operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten) fortgeführt wird. c. Der G-BA hat die vorliegende zweckmäßige Vergleichstherapie nur für solche Patienten festgelegt, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung mit Abirateron und / oder Enzalutamid progredient ist. ADT: Androgendeprivationstherapie; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; mCRPC: metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom; NHA: neue hormonelle Substanz</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen-(BRCA)1/2-Mutationen (in der Keimbahn und / oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (NHA) umfasste, progredient ist.

Tabelle 4 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Olaparib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^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 ^{b, c}	patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel; unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine bestehende konventionelle ADT (operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten) fortgeführt wird. c. Der G-BA hat die vorliegende zweckmäßige Vergleichstherapie nur für solche Patienten festgelegt, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung mit Abirateron und / oder Enzalutamid progredient ist. ADT: Androgendeprivationstherapie; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; mCRPC: metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom; NHA: neue hormonelle Substanz	

Der pU folgt zunächst der Festlegung des G-BA. Im Folgenden schränkt er die vom G-BA genannten Optionen ein und benennt eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Abirateron oder Enzalutamid als Vergleichstherapie. Bei der Selektion relevanter Studien hat er jedoch alle der vom G-BA genannten Optionen der patientenindividuellen Therapie berücksichtigt. Die vorliegende Nutzenbewertung von Olaparib wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Olaparib (Stand zum 21.09.2020)

- bibliografische Recherche zu Olaparib (letzte Suche am 21.09.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Olaparib (letzte Suche am 21.09.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Olaparib (letzte Suche am 21.09.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Olaparib (letzte Suche am 04.12.2020)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + ADT vs. Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
D081DC00007 (PROfound ^d)	ja	ja	nein	nein ^e	ja [3-5]	ja [6-8]

a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
 b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
 c. sonstige Quellen: EPAR
 d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
 e. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Zugriff auf den Studienbericht in Modul 5 des Dossiers.

ADT: Androgendeprivationstherapie; EPAR: European public Assessment Report; P: Prednison / Prednisolon;
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + ADT vs. Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
PROfound	RCT, offen, parallel	erwachsene Patienten mit mCRPC ^b und Mutation von in der HRR involvierten Genen ^c , deren Erkrankung unter Vortherapie mit einer NHA fortschritt, mit ECOG-PS ≤ 2	<p><u>Kohorte A^c</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Olaparib + ADT (N = 162) ▪ Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT^d (N = 83) <p><u>Kohorte B^c</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Olaparib + ADT (N = 94) ▪ Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT^d (N = 48) <p>davon relevante Teilpopulation^e:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Olaparib + ADT (n = 102) ▪ Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT^d (n = 58) 	<p>Screening: bis zu 28 Tage vor Randomisierung</p> <p>Behandlung: bis zur radiologisch bestätigten Krankheitsprogression^f oder dem Erfüllen eines anderen Abbruchkriteriums^g</p> <p>Beobachtung^h: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod oder Studienende</p>	<p>206 Studienzentren in Argentinien, Australien, Brasilien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Norwegen, Österreich, Schweden, Spanien Südkorea, Taiwan, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich</p> <p>02/2017–laufend</p> <p>Datenschnitteⁱ:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1. DS: 04.09.2019 ▪ 2. DS: 20.03.2020 	<p>primär: rPFS</p> <p>sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + ADT vs. Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Nachweis einer radiologischen Progression bei bestehender ADT oder nach chirurgischer Kastration sowie Serumtestosteronspiegel ≤ 50 ng/dl ($\leq 1,75$ nmol/l) ≤ 28 Tage vor Randomisierung; Patienten mit lokalem Rezidiv, regionaler Metastasierung (Lymphknoten im Becken), Hirnmetastasen oder spinaler Kompression (sofern nicht abschließend behandelt und stabil ≥ 28 Tage) wurden nicht eingeschlossen.</p> <p>c. Untersuchung der Tumorprobe mittels des für die Studie entwickelten Lynparza HRR Assay auf Mutationen in an der HRR beteiligten Genen, basierend auf dem FoundationOne CDx Test [9]; je nach betroffenem Gen wurden die Patienten Kohorte A (<i>BRCA1</i>, <i>BRCA2</i>, <i>ATM</i>) oder Kohorte B (andere in der HRR involvierte Gene) zugeteilt.</p> <p>d. Im Vergleichsarm der Studie bekamen die Patienten diejenige Therapie, die die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt vor Randomisierung festgelegt hatte (Abirateron oder Enzalutamid).</p> <p>e. Teilpopulation der Patienten mit <i>BRCA1/2</i>-Mutation</p> <p>f. Bis zum 1. DS sollten die Patienten solange mit der Studienmedikation behandelt werden, bis die radiologische Progression durch ein verblindetes unabhängiges Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 (Weichteile) bzw. PCWG3-Kriterien (Knochen) bestätigt wurde. Nach diesem Zeitpunkt war die Beurteilung durch die Prüferin / den Prüfer ausreichend (bei Progression im Knochen: bestätigender Scan ≥ 6 Wochen notwendig).</p> <p>g. andere Abbruchkriterien: nicht akzeptable Toxizität, MDS / AML, Entscheidung des Patienten, eindeutige klinische Progression (Beginn einer andauernden Opioidmedikation zur Behandlung krebserkrankter Schmerzen, direkte Notwendigkeit einer Chemotherapie, Strahlentherapie oder eines chirurgischen Eingriffs zur Behandlung progressionsbedingter Komplikationen, Verschlechterung im ECOG-PS auf ≥ 3), Beginn einer nicht erlaubten Krebstherapie (siehe Tabelle 7)</p> <p>h. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>i. 1. DS: geplante primäre Analyse nach ca. 143 rPFS Ereignissen in der Kohorte A; 2. DS: geplante finale Analyse nach ca. 146 Todesereignissen</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; AML: akute myeloische Leukämie; ATM: Ataxia Telangiectasia Mutated; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; DS: Datenschnitt; n: relevante Teilpopulation; CRPC: kastrationsresistentes Prostatakarzinom; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; HRR: homologe Rekombinationsreparatur; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; MDS: myelodysplastisches Syndrom; N: Anzahl randomisierter Patienten; NHA: neue hormonelle Substanz; PCWG3: Prostate Cancer Working Group 3; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; rPFS: radiologisch bestätigtes progressionsfreies Überleben; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + ADT vs. Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
PROfound	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Olaparib: 600 mg/Tag (2-mal täglich 2 Filmtabletten a 150 mg), oral + ADT^a 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Abirateron: 1000 mg/Tag (1-mal täglich 4 Filmtabletten a 250 mg oder 2 Filmtabletten a 500 mg), oral + Prednison^b: 10 mg/Tag (2-mal täglich 5 mg), oral + ADT^a oder ▪ Enzalutamid: 160 mg/Tag (1-mal täglich 4 Kapseln / Tabletten a 40 mg), oral + ADT^a
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen entsprechen weitgehend den Vorgaben der Fachinformation. Nach Dosisreduktion war eine erneute Eskalation nicht erlaubt. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen gemäß den Fachinformationen und lokalen Richtlinien
<p>Vorbehandlung</p> <p><u>erforderlich:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ NHA (z. B. Abirateron und / oder Enzalutamid)^c ▪ ADT mit einem GnRH-Analogen (Agonist oder Antagonist) oder chirurgische Kastration <p><u>erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Strahlentherapie ▪ Operation > 2 Wochen vor Beginn der Studienmedikation und nach Erholung davon <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ PARP-Inhibitoren (einschließlich Olaparib) ▪ DNA-schädigende Chemotherapien^d zur Behandlung des Prostatakarzinoms (z. B. Mitoxantron, platinbasierte Chemotherapie) ▪ systemische Krebstherapien (außer Strahlentherapie) ≤ 3 Wochen vor Beginn der Studienmedikation <p>Begleitbehandlung</p> <p><u>erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ palliative Strahlentherapie zur Behandlung von Knochenmetastasen^e sofern bereits zu Studienbeginn vorhanden ▪ Bisphosphonate oder Denosumab in stabiler Dosis ≥ 4 Wochen vor Beginn der Studienmedikation ▪ jegliche weitere Medikation, die für das Wohlergehen des Patienten nach Ermessen der Ärztin bzw. des Arztes als notwendig erachtet wurde <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Krebstherapien (außer GnRH-Analoga), Biologika, Prüfpräparate oder andere neue Therapien (einschließlich Kortikosteroide sofern zur Krebstherapie) ▪ starke / moderate CYP3A-Inhibitoren und –Induktoren^f sowie starke CYP2C8-Inhibitoren^g sollten vermieden werden 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + ADT vs. Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	a. medikamentös mittels GnRH-Analogen oder Zustand nach chirurgischer Kastration b. oder falls notwendig Prednisolon c. zur Behandlung des mPC und / oder des CRPC d. Zur Behandlung anderer Erkrankungen waren diese Therapien erlaubt, sofern die letzte Dosis > 5 Jahre vor der Randomisierung zurücklag. Eine vorangegangene Behandlung mit Estramustin war prinzipiell erlaubt. e. Hierfür musste die Therapie mit Olaparib ≥ 3 Tage vorher abgesetzt werden; eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Olaparib sollte ≤ 4 Wochen nach der Strahlentherapie erfolgen, sofern sich das Knochenmark von der Bestrahlung erholt hatte. f. Reduktion der Olaparib-Dosis gemäß Fachinformation bei gleichzeitiger Einnahme von starken / moderaten CYP3A-Inhibitoren; eine Reeskalation war danach möglich. Die Einnahme von starken / moderaten CYP3A-Induktoren sollte unter Überwachung der Wechselwirkungen mit Olaparib erfolgen. g. bei gleichzeitiger Einnahme: Reduktion der Enzalutamid-Dosis auf 80 mg/Tag ADT: Androgendeprivationstherapie; CRPC: kastrationsresistentes Prostatakarzinom; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CYP2C8: Cytochrom P450 2C8; CYP3A: Cytochrom P450 3A; DNA: Desoxyribonukleinsäure; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; INR: International Normalized Ratio; mPC: metastasiertes Prostatakarzinom; NHA: neue hormonelle Substanz; P: Prednison / Prednisolon; PARP: Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

Studiendesign

Die Studie PROfound ist eine randomisierte, offene Studie, in der Olaparib unter Fortführung der bestehenden Androgendeprivationstherapie (ADT; im Folgenden als Olaparib + ADT bezeichnet) mit einer Therapie nach Wahl der Ärztin bzw. des Arztes unter Auswahl von Abirateron oder Enzalutamid verglichen wird. Die Therapie mit Abirateron oder Enzalutamid erfolgte ebenfalls jeweils unter Fortführung der bestehenden ADT, und Abirateron wurde zusätzlich mit Prednison gegebenenfalls Prednisolon kombiniert (im Folgenden als Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT bezeichnet).

In die Studie wurden erwachsene Männer mit mCRPC und Mutation in einem Gen, welches in die homologe Rekombinationsreparatur (HRR) involviert ist, eingeschlossen, vorausgesetzt, dass ihre Erkrankung unter Vortherapie mit einer NHA progredient war und sie einen Allgemeinzustand nach Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0, 1 oder 2 aufwiesen. Die NHA-Vortherapie sollte zur Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms (mPC) oder des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC) erfolgt sein. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses sollten die Patienten eine radiologische Progression bei bestehender ADT (medikamentöse oder chirurgische Kastration, Serumtestosteronspiegel ≤ 50 ng/dl bzw. $\leq 1,75$ nmol/l) aufweisen.

Für den Mutationsnachweis wurde im Rahmen des Screenings eine Tumorprobe mittels des für die Studie entwickelten Lynparza HRR Assay, basierend auf dem FoundationOne CDx Test [9], auf Mutationen in 15 an der HRR-beteiligten Genen untersucht. Je nach betroffenem Gen wurden die Patienten Kohorte A (*BRCA1*, *BRCA2*, *Ataxia Telangiectasia Mutated [ATM]*) oder Kohorte B (andere in der HRR involvierte Gene) zugeteilt.

In die Studie wurden insgesamt 387 Patienten eingeschlossen, für die entsprechend den Einschlusskriterien eine Therapie mit Abirateron oder Enzalutamid geeignet sein musste. Dabei wurde vor Randomisierung durch die Ärztin bzw. den Arzt festgelegt, welche der genannten Therapieoptionen der jeweilige Patient erhalten sollte, sofern er dem Vergleichsarm zugeteilt wurde. In den einzelnen Kohorten wurden die Patienten im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Olaparib oder der entsprechenden Therapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes (Abirateron oder Enzalutamid) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem vorherigen Erhalt einer taxanhaltigen Chemotherapie (ja / nein) und einer messbaren Erkrankung zu Studienbeginn (ja / nein).

Die Behandlung mit Olaparib, Abirateron oder Enzalutamid wurde entsprechend der jeweiligen Fachinformation durchgeführt [10-12]. Abirateron wurde wie von der Fachinformation vorgesehen in Kombination mit Prednison (gegebenenfalls Prednisolon) verabreicht [11]. Die Patienten mussten in der Studie zusätzlich zu ihrer Studienmedikation die bestehende ADT beibehalten. Diese war entweder eine medikamentöse Kastration mittels Gonadotropin-freisetzendes-Hormon(GnRH)-Analogon oder eine vorangegangene chirurgische Kastration.

Die Patienten wurden bis zur radiologisch bestätigten Krankheitsprogression (Response-Evaluation-Criteria-In-Solid-Tumors[RECIST]-Kriterien Version 1.1 [Weichteile] bzw. Prostate-Cancer-Working-Group-3[PCWG3]-Kriterien [Knochen]) behandelt, sofern nicht vorher eines der weiteren Kriterien für den Therapieabbruch zutraf. Nach Krankheitsprogression lag die Wahl der Folgetherapie im Ermessen der Ärztin bzw. des Arztes; Patienten aus dem Vergleichsarm konnten Olaparib erhalten.

Primärer Endpunkt der Studie ist das radiologisch bestätigte progressionsfreie Überleben (rPFS), patientenrelevante sekundäre Endpunkte beinhalten das Gesamtüberleben sowie Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen (UEs).

Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation

In die Studie PROfound wurden Patienten mit Mutationen in 15 verschiedenen Genen, die an der HRR beteiligt sind, eingeschlossen und je nach betroffenem Gen Kohorte A (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*) oder Kohorte B (andere in der HRR involvierte Gene) zugeteilt. Die Zulassung durch die europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency [EMA]) erfolgte nur für diejenigen Patienten mit Mutationen in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2* [8]. Der pU legt Auswertungen der Teilpopulation der Patienten mit *BRCA1/2*-Mutation vor. Diese sind für die Nutzenbewertung relevant und umfassen insgesamt 160 Patienten, davon 102 Patienten im Interventionsarm und 58 Patienten im Vergleichsarm. Nach Angabe des pU wurden 2 Patienten mit *BRCA2*-Mutation, die versehentlich Kohorte B zugeteilt worden waren, in der relevanten Teilpopulation berücksichtigt.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel, unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel.

Bei der Studie PROfound handelt es sich um eine Multikomparatorstudie unter Auswahl von Abirateron und Enzalutamid. Gemäß den Einschlusskriterien konnten in die Studie nur solche Patienten eingeschlossen werden, für die eine Therapie mit Abirateron oder Enzalutamid infrage kam. Kriterien, wonach diese Entscheidung getroffen werden sollte, sind im Studienprotokoll nicht vorgegeben. Die Entscheidung, welche Therapieoption (Abirateron oder Enzalutamid) der Patient erhalten sollte, sofern er durch die Randomisierung dem Vergleichsarm zugeteilt wurde, hat die Ärztin bzw. der Arzt vor Randomisierung für jeden Patienten individuell festgelegt.

Mit Blick auf die Vortherapien zeigt sich, dass ca. 18 % der Patienten bereits sowohl mit Abirateron als auch mit Enzalutamid vorbehandelt waren (siehe Tabelle 9). Die S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms macht zwar keine Angaben zu Therapielinien, die über die Zweitlinientherapie hinausgehen, gibt aber diesbezüglich an, dass nach Androgenrezeptor-gerichteter Therapie eine Sequenztherapie unter Verwendung eines der anderen wirksamen Arzneimittel angeboten werden kann [13]. Für die mit Abirateron und Enzalutamid vorbehandelten Patienten ist daher fraglich, ob eine erneute Therapie mit Abirateron oder Enzalutamid die patientenindividuell am besten geeignete Therapie war, oder ob für diese Patienten eher eine Therapie mit Docetaxel bzw. mit Cabazitaxel geeignet gewesen wäre, wobei Cabazitaxel nur nach Vorbehandlung mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema zugelassen ist [14,15]. Da hiervon weniger als 20 % der Patienten betroffen waren, hat dies jedoch keine Konsequenz für die Nutzenbewertung. In der relevanten Teilpopulation wird von einer adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausgegangen.

Für die Nutzenbewertung können auf Basis der Studie PROfound nur Aussagen für diejenigen Patienten getroffen werden, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Abirateron oder Enzalutamid patientenindividuell am besten geeignet ist. Zu Patienten, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Cabazitaxel patientenindividuell am besten geeignet ist, liegen keine Daten vor.

Datenschnitte

Für die Studie liegen 2 a priori geplante Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt vom 04.09.2019: geplante primäre Analyse nach ca. 143 rPFS Ereignissen in der Kohorte A
- 2. Datenschnitt vom 20.03.2020: geplante finale Analyse nach ca. 146 Todesereignissen

Der pU legt für den 2. Datenschnitt Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten für die relevante Teilpopulation vor. Diese a priori geplante, finale Analyse der Studie PROfound dient als Grundlage für die Nutzenbewertung.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + ADT vs. Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
PROfound	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod oder Studienende
Morbidität	
symptomatische skelettbezogene Ereignisse	bis zum Abbruch der Studienmedikation
Schmerz (BPI-SF)	bis 6 Monate nach radiologischer Krankheitsprogression ^a
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis 6 Monate nach radiologischer Krankheitsprogression ^a
gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)	bis 6 Monate nach radiologischer Krankheitsprogression ^a
Nebenwirkungen	
UEs / SUEs / schwere UEs ^b	bis 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation
PRO-CTCAE	bis 6 Monate nach radiologischer Krankheitsprogression ^a
sekundäre Malignitäten (u. a. MDS / AML)	bis zum Tod oder Studienende
a. Diskrepanze Angaben in Modul 4 A und dem Studienprotokoll. In Modul 4 A gibt der pU an, dass die patientenberichteten Endpunkte bis Progression beobachtet wurden. Laut Studienprotokoll sollten diese jedoch auch darüber hinaus beobachtet werden. b. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 ADT: Androgendeprivationstherapie; AML: akute myeloische Leukämie; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European-Quality-of-Life-Questionnaire-5-Dimensions; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; MDS: myelodysplastisches Syndrom; P: Prednison / Prednisolon; PCWG3: Prostate Cancer Working Group 3; PRO: Patient-reported Outcome; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; rPFS: radiologisch bestätigtes progressionsfreies Überleben; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

Die Beobachtungszeiten zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie den Nebenwirkungs-Endpunkten UEs, schwerwiegende UEs (SUEs), schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3) und Patient-reported Outcome(PRO)-CTCAE sind systematisch verkürzt. So sollten symptomatische skelettbezogene Ereignisse lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation erhoben werden. Die übrigen Endpunkte der Kategorie Morbidität sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität sollten zwar über die Progression

hinaus nachbeobachtet werden, aber maximal bis zu 6 Monate nach Progression. Bei den Endpunkten zu Nebenwirkungen sollten UEs, SUEs und schwere UEs bis zu 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation und PRO-CTCAE bis 6 Monate nach Progression erhoben werden. Sekundäre Malignitäten, wie u. a. myelodysplastisches Syndrom (MDS) und akute myeloische Leukämie (AML) sollten hingegen bis zum Tod oder Studienende beobachtet werden.

Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patienten machen zu können, wäre es jedoch erforderlich, dass alle Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Patientencharakteristika

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + ADT vs. Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Olaparib + ADT N ^a = 102	Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT N ^a = 58
PROfound		
Alter [Jahre], MW (SD)	67 (8)	67 (8)
Abstammung, n (%)		
kaukasisch	67 (66)	41 (71)
schwarz oder afroamerikanisch	2 (2)	0 (0)
asiatisch	27 (27)	10 (17)
andere	0 (0)	1 (2)
fehlend	6 (6)	6 (10)
Region, n (%)		
Asien	35 (34 ^b)	19 (33 ^b)
Europa	44 (43 ^b)	26 (45 ^b)
Nord- / Südamerika	23 (23 ^b)	13 (22 ^b)
BRCA-Mutation, n (%)		
BRCA1	10 (10) ^b	5 (9) ^b
BRCA2	92 (90) ^b	53 (91) ^b
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose des CRPC und Randomisierung [Monate], Median [Min; Max]	23,3 [-6 ^c ; 119]	22,1 [1; 87]
Gleason-Score bei Diagnose, n (%)		
≤ 6	7 (7) ^b	3 (5) ^b
7	25 (25)	17 (29)
≥ 8	66 (65) ^b	37 (64) ^b
fehlend	4 (4)	1 (2)
Metastasen zu Studienbeginn (eCRF), n (%)		
Knochen ^d	91 (89)	50 (86)
ausschließlich Knochen	34 (33)	15 (26)
viszeral	30 (29)	22 (38)
andere	33 (32)	18 (31)
unbekannt / fehlend	5 (5)	3 (5)
ECOG-PS, n (%)		
0	51 (50)	22 (38)
1	43 (42)	33 (57)
2	8 (8)	3 (5)
stärkster Schmerz zu Studienbeginn (BPI-SF Item 3) ^e , n (%)		
≤ 1	53 (52)	26 (45)
2–3	10 (10)	4 (7)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + ADT vs. Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Olaparib + ADT N ^a = 102	Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT N ^a = 58
> 3	35 (34)	26 (45)
fehlend	4 (4)	2 (3)
Vorbehandlung für das Prostatakarzinom, n (%)		
Immuntherapie	7 (7)	7 (12)
NHA ^f	100 (98 ^g)	58 (100)
Enzalutamid	42 (41)	29 (50)
Abirateron	38 (37)	21 (36)
Enzalutamid und Abirateron	20 (20)	8 (14)
lokale Therapie mit kurativer Intention für das Prostatakarzinom	45 (44)	23 (40)
Chemotherapie mit Taxanen	72 (71)	35 (60)
zur Behandlung des mCRPC	61 (60)	29 (50)
Docetaxel	41 (40)	18 (31)
Cabazitaxel	2 (2)	1 (2)
Docetaxel und Cabazitaxel	18 (18)	10 (17)
Strahlentherapie	65 (64)	38 (66)
andere Therapien	24 (24)	15 (26)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
<p>a. Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. Der pU gibt hierzu in Modul 4 A an, dass die Diagnose CRPC für einen Patienten vor Randomisierung erfolgte, und die Zeitangabe auf einer fehlerhaften Eingabe beruht</p> <p>d. gemäß Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers</p> <p>e. Einschätzung des stärksten Schmerzes innerhalb der letzten 24 Stunden auf einer 11-stufigen Skala von 0 (kein Schmerz) bis 10 (stärkste vorstellbare Schmerzen)</p> <p>f. Gemäß den Einschlusskriterien sollte bei allen Patienten die Erkrankung während einer Therapie mit einer NHA zur Behandlung des mPC und / oder des CRPC fortgeschritten sein. Bis zum Amendment 3 des Studienprotokolls vom 04.06.2018 war die Vorbehandlung mit einer NHA noch beschränkt auf die Behandlung des mCRPC. Entsprechend geht aus den Angaben im EPAR zur gesamten Studienpopulation hervor, dass beinahe alle Patienten (ca. 98 %) eine Therapie mit einer NHA zur Behandlung des mCRPC erhalten hatten.</p> <p>g. Der pU gibt hierzu in Modul 4 A an, dass alle Patienten eine vorhergehende Therapie mit einer NHA erhalten haben, jedoch die Daten zu dieser Vortherapie aus dem eCRF für 2 der Patienten zum Zeitpunkt des Datenbankschlusses nicht vorlagen.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; CRPC: kastrationsresistentes Prostatakarzinom; DNA: Desoxyribonukleinsäure; ECOG-PS; Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: elektronischer Fallberichtsbogen; k. A.: keine Angabe; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; NHA: neue hormonelle Substanz; P: Prednison / Prednisolon; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patienten in den beiden Behandlungsarmen sind weitgehend vergleichbar. Die Patienten waren im Mittel 67 Jahre alt und der Großteil der Patienten (ca. 65 %) hatte einen Gleason-Score ≥ 8 bei Diagnosestellung. Geringe Unterschiede zeigen sich im Anteil der Patienten mit viszerale Metastasen sowie mit ECOG-PS von 0 oder 1. Im Olaparib-Arm hatten 29 % und im Vergleichsarm 38 % viszerale Metastasen zu Studienbeginn. Der Anteil an Patienten mit einem ECOG-PS von 0 war im Olaparib-Arm mit 50 % höher, verglichen zu 38 % im Vergleichsarm. Entsprechend war der Anteil an Patienten mit einem ECOG-PS von 1 im Olaparib-Arm mit 42 % etwas niedriger als im Vergleichsarm mit 57 %.

Alle Patienten hatten gemäß den Einschlusskriterien bereits eine Therapie mit einer NHA erhalten. Den Einschlusskriterien nach sollte bei allen Patienten die Erkrankung während einer Therapie mit einer NHA zur Behandlung des mPC und / oder des CRPC fortgeschritten sein. Bis zum Amendment 3 des Studienprotokolls vom 04.06.2018 war die Vorbehandlung mit einer NHA noch beschränkt auf die Behandlung des mCRPC. Entsprechend geht aus den Angaben im EPAR zur gesamten Studienpopulation der Studie PROfound hervor, dass beinahe alle Patienten (ca. 98 %) eine Therapie mit einer NHA zur Behandlung des mCRPC erhalten hatten. Separate Angaben zur relevanten Teilpopulation liegen nicht vor.

Des Weiteren hatte der Großteil der Patienten – 72 Patienten (71 %) im Olaparib-Arm und 35 Patienten (60 %) im Vergleichsarm – bereits eine taxanhaltige Chemotherapie erhalten, mehrheitlich zur Behandlung des mCPRC. Eine Therapie mit Docetaxel und Cabazitaxel hatten ca. 18 % der Patienten schon erhalten. Angaben zu Therapie- sowie Studienabbruchern liegen nicht vor.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Tabelle 10 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + ADT vs. Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Olaparib + ADT N = 102	Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT N = 58
PROfound		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	9,6 [0,0; 28,9]	3,8 [0,7; 14,7]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	17,4 [0,3; 33,4]	14,4 [1,1; 32,8]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Schmerz (BPI-SF)		
Median [Min; Max]	7,3 [0,0; 28,3]	2,2 [0,0; 14,6]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
symptomatische skelettbezogene Ereignisse		
Median [Min; Max]	14,5 [0,3; 27,6]	9,2 [1,1; 25,8]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		
Median [Min; Max]	9,1 [0,0; 27,5]	1,9 [0,0; 14,8]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)		
Median [Min; Max]	9,1 [0,0; 27,5]	1,9 [0,0; 14,8]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
UEs, SUEs, schwere UEs ^a		
Median [Min; Max]	10,3 [0,3; 28,9]	3,9 [0,9; 15,2]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
PRO-CTCAE	k. A.	k. A.
sekundäre Malignitäten (u. a. MDS / AML)	k. A.	k. A.
a. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3		
ADT: Androgendeprivationstherapie; AML: akute myeloische Leukämie; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European-Quality-of-Life-Questionnaire-5-Dimensions; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; MDS: myelodysplastisches Syndrom; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; P: Prednison / Prednisolon; PRO: Patient-reported Outcome; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

In der Studie PROfound ist die mediane Behandlungsdauer im Olaparib-Arm mit 9,6 Monaten etwas mehr als doppelt so lang wie im Vergleichsarm (3,8 Monate).

Die Beobachtungszeiten für die einzelnen Endpunkte sind im Olaparib-Arm zum größten Teil deutlich länger (bis zu fast 5-fach) als im Vergleichsarm. Angaben zur Beobachtungsdauer zu PRO-CTCAE oder sekundären Malignitäten, wie MDS oder AML, liegen nicht vor.

Bei den Beobachtungsdauern für die patientenberichteten Endpunkte fällt auf, dass sie annähernd der medianen Zeit bis zum rPFS entsprechen (Median: 9,8 Monate im Olaparib-Arm vs. 3,0 Monate im Vergleichsarm). Der pU gibt in Modul 4 A an, dass die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte nur bis zur Krankheitsprogression erfolgte. Gemäß Studienprotokoll sollte die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte (Schmerz, Gesundheitszustand sowie gesundheitsbezogenen Lebensqualität) jedoch bis 6 Monate nach Krankheitsprogression erfolgen (siehe Tabelle 8), und es ist davon auszugehen, dass die Erhebungen entsprechend der Vorgaben im Studienprotokoll erfolgten. Diese Daten legt der pU in Modul 4 A des Dossiers nicht vor. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Für die Nutzenbewertung sind Auswertungen erforderlich, die alle im relevanten Zeitraum erhobenen Daten berücksichtigen.

Im Hinblick auf die Beobachtungsdauern zu symptomatischen skelettbezogenen Ereignissen, die nur bis zum Abbruch der Studienmedikation erhoben werden sollten, ist unklar, warum diese deutlich länger sind als die jeweilige mediane Behandlungsdauer.

Folgetherapien

In der Studie PROfound lag die Wahl der Folgetherapien im Ermessen der Ärztin bzw. des Arztes. Patienten aus dem Vergleichsarm hatten die Möglichkeit nach Krankheitsprogression Olaparib zu erhalten. Zum relevanten Datenschnitt hatten 40 Patienten (69 %) im Vergleichsarm Olaparib erhalten. Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung war Olaparib als Folgetherapie keine zugelassene Therapieoption. Der Wechsel von der Kontroll- zur Prüfintervention kann sich potenziell verzerrend auf die Ergebnisse der Nutzenbewertung auswirken. Daher wird dieser Aspekt bei Endpunkten, wo sich der Behandlungswechsel auf die Ergebnisse ausgewirkt haben könnte, bei der Beurteilung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.2). Weitere Angaben zu erhaltenen Folgetherapien liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + ADT vs. Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patienten	Behandelnde Personen			
PROfound	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

ADT: Androgendeprivationstherapie; P: Prednison / Prednisolon; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie PROfound als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.4 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass in Europa kein etablierter Therapiealgorithmus für die vorliegende Therapiesituation existiere. Im Hinblick auf die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie erläutert er, dass in die PROfound-Studie nur solche Patienten eingeschlossen worden seien, für die nach ärztlicher Einschätzung zu diesem Zeitpunkt eine Therapie mit Abirateron oder Enzalutamid die patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellte. Die Patienten, für die zum gegebenen Zeitpunkt eine Taxan-basierte Chemotherapie die patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellte, seien nicht in die PROfound-Studie eingeschlossen worden. Des Weiteren führt der pU aus, dass in die Studie auch Patienten nach einer taxanhaltigen Therapie eingeschlossen werden konnten. Zudem sei gemäß den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie [13] eine ADT begleitend durchgeführt worden. Basierend auf diesen Angaben schlussfolgert der pU, dass jeder Patient in der Studie die für ihn in dieser Therapielinie individuell am besten geeignete Therapie erhalten habe.

Olaparib sei in der PROfound-Studie zulassungskonform dosiert worden [10]. Aus Sicht des pU entspricht die Zielpopulation dem deutschen Versorgungskontext, da das mediane Erkrankungsalter der Zielpopulation mit den Angaben des Robert Koch-Instituts [16] vergleichbar sei sowie ein der Großteil der Patienten kaukasischer Abstammung sei.

Im Hinblick auf das in der Studie durchgeführte Mutations-Screening gibt der pU an, dass die beobachtete Frequenz und Verteilung von BRCA1/2-Mutationen ähnlich zu anderen Untersuchungen sei [17-20]. Trotz dessen, dass derzeit von der deutschen S3-Leitlinie [13] eine molekulare Testung nicht empfohlen werde, sei nicht davon auszugehen, dass eine Abweichung

zum deutschen Versorgungskontext bestehe. Zudem sei die Studie entsprechend den Vorgaben zur guten klinischen Praxis durchgeführt worden.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - stärkster Schmerz (gemessen anhand des Brief Pain Inventory – Short Form [BPI-SF] Item 3)
 - Beeinträchtigung durch Schmerz (gemessen anhand des BPI-SF Item 9a–g)
 - symptomatische skelettbezogene Ereignisse, darunter:
 - neue symptomatische, pathologische Knochenfrakturen
 - Strahlentherapie zur Verhinderung oder Linderung skelettaler Symptome
 - Auftreten einer Rückenmarkskompression
 - orthopädisch-chirurgischer Eingriff wegen Knochenmetastasen
 - Gesundheitszustand (visuelle Analogskala [VAS] des European-Quality-of-Life-Questionnaire-5-Dimensions [EQ-5D])
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand des Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate(FACT-P)-Gesamtscores
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - schwere UEs (operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - PRO-CTCAE
 - MDS (bevorzugter Begriff [PT], UEs)
 - AML (PT, UEs)
 - Pneumonitis (PT, UEs)

- gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht, aber PRO-CTCAE nicht unter den Endpunkten aufführt.

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + ADT vs. Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT

Studie	Endpunkte																	
	Gesamtüberleben	Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)	Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g)	Symptomatische skelettbezogene Ereignisse ^a	Neue symptomatische, pathologische Knochenfrakturen	Strahlentherapie zur Verhinderung oder Linderung skelettaler Symptome	Auftreten einer Rückenmarkskompression	Orthopädisch-chirurgischer Eingriff wegen Knochenmetastasen	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	PRO-CTCAE	MDS (PT, UEs)	AML (PT, UEs)	Pneumonitis (PT, UEs)	Weitere spezifische UEs ^c
PROfound	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^d	nein ^d	ja	ja	ja	nein ^e	nein ^d	nein ^d	nein ^d	ja
<p>a. beinhaltet: neue symptomatische, pathologische Knochenfrakturen, Strahlentherapie zur Verhinderung oder Linderung skelettaler Symptome, Auftreten einer Rückenmarkskompression, orthopädisch-chirurgischer Eingriff wegen Knochenmetastasen</p> <p>b. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>c. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Anämie (PT, schwere UEs^b), Übelkeit (PT, UEs)</p> <p>d. keine verwertbaren Auswertungen vorhanden; zur Begründung siehe den der Tabelle folgenden Textabschnitt</p> <p>e. keine Daten vorhanden</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; AML: akute myeloische Leukämie; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European-Quality-of-Life-Questionnaire-5-Dimensions; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; MDS: myelodysplastisches Syndrom; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; P: Prednison / Prednisolon; PRO: Patient-reported Outcome; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>																		

Anmerkungen zu den in Modul 4 A vorgelegten Auswertungen

- Für die EQ-5D VAS und den FACT-P legt der pU stetige Auswertungen vor. Aus den Angaben in Modul 4 A geht hervor, dass der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten jeweils > 30 % beträgt. Daher sind diese Auswertungen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar.
- Für die EQ-5D VAS legt der pU Responderauswertungen zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 und 7 Punkte vor. Für den FACT-P legt der pU für den Gesamtscore Responderauswertungen zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte vor. Die vom pU vorgelegten Responderauswertungen zur EQ-5D VAS und zum FACT-P werden für die Dossierbewertung nicht herangezogen. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [21,22] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Auch bei den Responderanalysen ist der Anteil nicht in der Analyse berücksichtigter Patienten als > 30 % anzusehen. Zwar wurden hier formal mehr Patienten eingeschlossen als bei den stetigen Auswertungen, aber diese Patienten wurden als zensiert an Tag 1 gewertet und wirken sich damit nicht auf die Ergebnisse aus.
- Gemäß Studienprotokoll wurden in der Studie PROfound Nebenwirkungen auch mit PRO-CTCAE erhoben. Zur grundsätzlichen Einschätzung zum PRO-CTCAE System siehe die entsprechenden Ausführungen in der Nutzenbewertung A20-87 [23]. Gemäß Studienprotokoll sollten aus dem PRO-CTCAE System 8 symptomatische UEs erhoben werden: Fatigue / Müdigkeit oder fehlende Energie, Appetit vermindert, weicher oder wässriger Stuhl (Diarrhö), Übelkeit, Erbrechen, Schwindelgefühl, Probleme mit der Konzentration, Probleme mit dem Gedächtnis. Die Auswahl der genannten UEs wird im Studienprotokoll damit begründet, dass diese als relevant für die Behandlung in den Studienarmen erachtet werden. Das Instrument PRO-CTCAE sollte nur in Ländern erhoben werden, in denen eine Übersetzung des Fragebogens in Landessprache vorlag. In Modul 4 A liegen keine Ergebnisse zu den PRO-CTCAE vor.
- Für die spezifischen UEs MDS, AML und Pneumonitis gibt der pU in Modul 4 A an, Auswertungen basierend auf den präspezifizierten UEs von speziellem Interesse über den Zeitraum bis 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation vorzulegen. Ergebnisse legt er jedoch nur zu Pneumonitis, nicht aber zu MDS und AML vor. Die Auswertungen für Pneumonitis sind nicht verwertbar, da unklar ist, welche PTs in diese Auswertungen eingingen. Darüber hinaus ist anzumerken, dass sekundäre Malignitäten, wie MDS und AML gemäß Studienprotokoll bis zum Versterben der Patienten oder Studienende erhoben werden sollten (siehe den Abschnitt 2.3.2 zur geplanten Dauer der Nachbeobachtung). Dementsprechend sollten Auswertungen zu MDS und AML den gesamten Erhebungszeitraum berücksichtigen.

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + ADT vs. Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studienebene	Endpunkte																		
		Gesamtüberleben	Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)	Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g)	Symptomatische skelettbezogene Ereignisse ^a	Neue symptomatische, pathologische Knochenfrakturen	Strahlentherapie zur Verhinderung oder Linderung skelettaler Symptome	Auftreten einer Rückenmarkskompression	Orthopädisch-chirurgischer Eingriff wegen Knochenmetastasen	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	PRO-CTCAE	MDS (PT, UEs)	AML (PT, UEs)	Pneumonitis (PT, UEs)	Weitere spezifische UEs ^c	
PROfound	N	H ^d	H ^{e, f}	H ^{e, g}	H ^h	H ^h	H ^h	H ^h	H ^h	H ^h	– ⁱ	– ⁱ	H ^h	H ^h	H ^e	– ⁱ	– ⁱ	– ⁱ	– ⁱ	H ^{e, h}
<p>a. beinhaltet: neue symptomatische, pathologische Knochenfrakturen, Strahlentherapie zur Verhinderung oder Linderung skelettaler Symptome, Auftreten einer Rückenmarkskompression, orthopädisch-chirurgischer Eingriff wegen Knochenmetastasen</p> <p>b. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>c. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Anämie (PT, schwere UEs^b), Übelkeit (PT, UEs)</p> <p>d. Behandlungswechsel von der Kontroll- zur Prüfindervention bei 40 Patienten (69 %) im Vergleichsarm, die Olaparib als Folgetherapie erhielten</p> <p>e. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung (außer spezifische UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3) bzw. subjektiver Entscheidung zum Abbruch der Therapie (Abbruch wegen UEs)</p> <p>f. Unklarer Anteil von Patienten mit fehlenden Werten zu Studienbeginn und mindestens 1 nachfolgenden Zeitpunkt, die als zensiert am Tag 1 gewertet wurden. Außerdem unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen, bedingt durch fehlende Berücksichtigung von Beobachtung nach Progression (Mediane Zeit bis Progression: 9,8 Monate [Intervention] vs. 3,0 Monate [Kontrolle]). Zusätzlich im Studienverlauf zunehmend hohe und differenzielle Anteile an fehlenden Beobachtungen.</p> <p>g. Hoher Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patienten (Intervention: 27,5 % vs. Kontrolle: 22,4 %). Wegen widersprüchlicher Angaben in Modul 4 A im Vergleich zum SAP ist außerdem unklar, ob Beobachtungen nur dann in der Auswertung berücksichtigt wurden, wenn zu der Visite ≥ 25 % der Patienten in beiden Behandlungsarmen Werte für die Veränderung zu Studienbeginn aufwiesen. Weiterhin wurden Beobachtungen zu Behandlungsende und 30 Tage danach nicht berücksichtigt; es ist unklar, wie viele Patienten dies betrifft. Außerdem unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen, bedingt durch fehlende Berücksichtigung von Beobachtung nach Progression (Mediane Zeit bis Progression: 9,8 Monate [Intervention] vs. 3,0 Monate [Kontrolle]). Zusätzlich im Studienverlauf zunehmend hohe und differenzielle Anteile an fehlenden Beobachtungen</p> <p>h. Unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen, bedingt durch fehlende Nachbeobachtung nach Behandlungsende (symptomatische skelettbezogene Ereignisse) bzw. ab 30 Tagen danach (UEs).</p> <p>i. Für diese Endpunkte liegen keine verwertbaren Auswertungen oder Daten vor, zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1.</p>																				

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + ADT vs. Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studienebene	Endpunkte																
		Gesamtüberleben	Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)	Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g)	Symptomatische skelettbezogene Ereignisse ^a	Neue symptomatische, pathologische Knochenfrakturen	Strahlentherapie zur Verhinderung oder Linderung skelettaler Symptome	Auftreten einer Rückenmarkskompression	Orthopädisch-chirurgischer Eingriff wegen Knochenmetastasen	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	PRO-CTCAE	MDS (PT, UEs)	AML (PT, UEs)	Pneumonitis (PT, UEs)

ADT: Androgendeprivationstherapie; AML: akute myeloische Leukämie; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European-Quality-of-Life-Questionnaire-5-Dimensions; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; H: hoch; MDS: myelodysplastisches Syndrom; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; P: Prednison / Prednisolon; PRO: Patient-reported Outcome; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAP: statistischer Analyseplan; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses zum Gesamtüberleben wird mit hoch bewertet, da 40 Patienten (69 %) im Vergleichsarm als Folgetherapie Olaparib erhielten. Dies war zum Zeitpunkt der Studiendurchführung keine zugelassene Therapieoption (siehe Abschnitt 2.3.2 zu Folgetherapien).

Bei den Ergebnissen zu den Endpunkten stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g), Abbruch wegen UEs sowie dem spezifischen UE Übelkeit führt die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung zu einem hohen Verzerrungspotenzial.

Darüber hinaus ist das hohe Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) zusätzlich darin begründet, dass der Anteil an Patienten mit fehlenden Werten zu Studienbeginn und mindestens 1 nachfolgenden Zeitpunkt, die als zensiert an Tag 1 gewertet wurden und daher als nicht in der Analyse ausgewertete Patienten anzusehen sind, unklar ist. Des Weiteren führt die fehlende Berücksichtigung von Erhebungen nach Krankheitsprogression sowie im Studienverlauf zunehmend hohe und differenzielle Anteile an fehlenden Beobachtungen zu einem hohen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu diesem Endpunkt.

Für die Ergebnisse zu dem Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g) ist das hohe Verzerrungspotenzial zusätzlich darin begründet, dass ein hoher Anteil an Patienten nicht in die Auswertung eingegangen und zudem unklar ist, ob Beobachtungen nur dann in der Auswertung berücksichtigt wurden, wenn zu der Visite mehr als 25 % der Patienten in beiden Behandlungsarmen Werte für die Veränderung zu Studienbeginn aufwiesen. Hinzu kommt, dass Beobachtungen zu Behandlungsende und 30 Tage danach sowie Beobachtungen nach Krankheitsprogression nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden. Darüber hinaus fließt in die Bewertung mit einem hohen Verzerrungspotenzial ein, dass im Studienverlauf zunehmend hohe und differenzielle Anteile an fehlenden Beobachtungen vorliegen.

Bei den Ergebnissen zu den Endpunkten symptomatische skelettbezogene Ereignisse, darunter neue symptomatische, pathologische Knochenfrakturen, Strahlentherapie zur Verhinderung oder Linderung skelettaler Symptome, Auftreten einer Rückenmarkskompression, und orthopädisch-chirurgischer Eingriff wegen Knochenmetastasen sowie SUEs, schwere UEs und den spezifischen UEs Anämie und Übelkeit (hier zuzüglich zu der fehlenden Verblindung siehe oben) führen unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen zu der Bewertung mit einem hohen Verzerrungspotenzial.

Für die Endpunkte zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P) sowie dem spezifischen UE Pneumonitis liegen keine verwertbaren Auswertungen und zu PRO-CTCAE sowie den spezifischen UEs MDS und AML keine Daten vor, daher entfällt die Einschätzung zum Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Für das Ergebnis zum Gesamtüberleben bewertet der pU das Verzerrungspotenzial abweichend als niedrig. Für die Ergebnisse der Endpunkte zum Schmerz (BPI-SF), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu allen UEs bewertet der pU das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch. Das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses zu dem Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse erachtet der pU als niedrig.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Olaparib + ADT mit Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT bei Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und / oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs und schweren UEs (operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3) sind in Anhang A dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + ADT vs. Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Olaparib + ADT		Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT		Olaparib + ADT vs. Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	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 (%)	
PROfound					
Mortalität					
Gesamtüberleben	102	20,1 [17,4; 26,8] 53 (52,0 ^b)	58	14,4 [10,7; 18,9] 41 (70,7 ^b)	0,63 [0,42; 0,95]; k. A. ^c
Morbidität					
stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) ^d	102 ^e	22,8 [14,5; n. b.] 25 (24,5)	58 ^e	5,5 [2,6; n. b.] 19 (32,8)	0,35 [0,18; 0,67]; < 0,001
Schmerzintensität (BPI-SF Items 3– 6) ^d (ergänzend dargestellt)	102 ^e	n. e. 19 (18,6)	58 ^e	5,5 [3,6; n. b.] 15 (25,9)	0,33 [0,15; 0,69]; 0,002
symptomatische skelettbezogene Ereignisse ^f	102	n. e. 18 (17,6)	58	n. e. 12 (20,7)	0,64 [0,31; 1,39]; 0,255
neue symptomatische, pathologische Knochen- frakturen	102	n. e. 5 (4,9)	58	n. e. 4 (6,9)	0,56 [0,15; 2,31]; 0,310
Strahlentherapie zur Verhinderung oder Linderung skelettaler Symptome	102	n. e. 15 (14,7)	58	n. e. 8 (13,8)	0,88 [0,38; 2,20]; 0,862
Auftreten einer Rückenmarks- kompression	102	n. e. 4 (3,9)	58	n. e. 7 (12,1)	0,28 [0,07; 0,92]; 0,026
orthopädisch- chirurgischer Eingriff wegen Knochen- metastasen	102	n. e. 1 (1,0)	58	n. e. 2 (3,4)	0,22 [0,01; 2,29]; 0,207
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	102	0,5 [0,4; 0,9] 99 (97,1)	58	0,9 [0,7; 1,0] 52 (89,7)	–

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + ADT vs. Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Olaparib + ADT		Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT		Olaparib + ADT vs. Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	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 (%)	
SUEs	102	n. e. 38 (37,3)	58	11,1 [6,7; n. b.] 14 (24,1)	0,99 [0,53; 1,93]; 0,999
schwere UEs ^g	102	8,3 [5,7; n. b.] 56 (54,9)	58	12,7 [3,4; n. b.] 23 (39,7)	0,97 [0,60; 1,63]; 0,887
Abbruch wegen UEs	102	n. e. 19 (18,6)	58	n. e. 6 (10,3)	1,15 [0,47; 3,23]; 0,689
PRO-CTCAE			keine Daten vorhanden ^h		
MDS ⁱ (PT, UEs)	102	k. A.	58	k. A.	k. A.
AML ⁱ (PT, UEs)	102	k. A.	58	k. A.	k. A.
Pneumonitis ⁱ (PT, UEs)	102	k. A.	58	k. A.	k. A.
Anämie (PT, schwere UEs ^g)	102	n. e. 24 (23,5)	58	n. e. 1 (1,7)	11,60 [2,42; 208,02]; 0,003
Übelkeit (PT, UEs)	102	14,8 [3,6; n. b.] 47 (46,1)	58	n. e. 10 (17,2)	2,79 [1,46; 5,90]; 0,003

a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach vorheriger Taxanbehandlung (ja / nein) und messbarer Erkrankung zu Studienbeginn (ja / nein)
 b. eigene Berechnung
 c. Diskrepanz zwischen Angaben im Modul 4 A und dem EPAR. Die dargestellten Daten stammen aus dem EPAR. Gemäß den Angaben in Modul 4 A liegt das HR zum Datenschnitt vom 20.03.2020 bei 0,60 und das zugehörige 95 %-KI bei [0,40; 0,91].
 d. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 2 Punkte
 e. Unklar, wie hoch der Anteil von Patienten mit fehlenden Werten zu Studienbeginn und mindestens 1 nachfolgenden Zeitpunkt ist, die als zensiert an Tag 1 gewertet wurden. Diese sind nicht als in der Analyse ausgewertete Patienten anzusehen.
 f. beinhaltet: neue symptomatische, pathologische Knochenfrakturen, Strahlentherapie zur Verhinderung oder Linderung skelettaler Symptome, Auftreten einer Rückenmarkskompression, orthopädisch-chirurgischer Eingriff wegen Knochenmetastasen
 g. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
 h. Der pU legt für diesen Endpunkt keine Daten in Modul 4 A vor (siehe Abschnitt 2.4.1)
 i. In Modul 4 A gibt der pU für MDS / AML und Pneumonitis an, Auswertungen auf Basis der UEs von besonderem Interesse vorzulegen, wobei er sich nicht zu der jeweiligen Operationalisierung äußert. Aus diesen Auswertungen zu Pneumonitis geht hervor, dass 2 Patienten im Interventionsarm und kein Patient im Komparatorarm ein Ereignis hatten. Ergebnisse zu MDS / AML legt der pU nicht vor. Abweichend zu den anderen UEs sollte das Auftreten von MDS / AML nicht nur bis 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation, sondern bis zum Tod oder Studienende erfasst werden.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + ADT vs. Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Olaparib + ADT		Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT		Olaparib + ADT vs. Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	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 (%)	
ADT: Androgendeprivationstherapie; AML: akute myeloische Leukämie; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EPAR: European public Assessment Report; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; MDS: myelodysplastisches Syndrom; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; P: Prednison / Prednisolon; PRO: Patient-reported Outcome; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + ADT vs. Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Olaparib + ADT			Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT			Olaparib + ADT vs. Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zum Auswer- tungs- zeitpunkt MW (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zum Auswer- tungs- zeitpunkt MW (SE)	
PROfound							
Morbidity							
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g) ^c	74	1,73 (2,19)	–0,3 (0,18)	45	1,79 (2,15)	0,78 (0,25)	–1,08 [–1,69; –0,48]; < 0,001 Hedges' g: –0,66 [–1,04; –0,28]
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Auswertungen ^d						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
FACT-P	keine verwertbaren Auswertungen ^d						
a. Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden b. Effekt, KI und p-Wert: gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM) c. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention – Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention. d. Da der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten > 30 % war, werden die Daten nicht dargestellt. Hinsichtlich des in der Auswertung des pU nicht berücksichtigten Erhebungszeitraums, siehe die Abschnitte 2.3.2 und 2.4.1. ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; EQ-5D: European-Quality-of-Life-Questionnaire-5-Dimensions; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert N: Anzahl ausgewerteter Patienten; P: Prednison / Prednisolon; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala							

Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte für, beispielsweise einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Zum Endpunkt Gesamtüberleben liegen diskrepante Ergebnisse in Modul 4 A und im European Public Assessment Report (EPAR) vor. Aus den Angaben in Modul 4 A geht nicht hervor, warum sich diese unterscheiden. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden zum Gesamtüberleben die Ergebnisse aus dem EPAR herangezogen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Olaparib + ADT im Vergleich zu Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib gegenüber einer patientenindividuellen Therapie (Abirateron oder Enzalutamid).

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Hinweis auf einen Zusatznutzen für diesen Endpunkt ableitet.

Morbidität

stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)

Für den Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Olaparib + ADT im Vergleich zu Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib gegenüber einer patientenindividuellen Therapie (Abirateron oder Enzalutamid).

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Hinweis auf einen Zusatznutzen für diesen Endpunkt ableitet.

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

Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Olaparib + ADT im Vergleich zu Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der SMD liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib gegenüber einer patientenindividuellen Therapie (Abirateron oder Enzalutamid).

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Ergebnisse zu diesem Endpunkt zwar darstellt, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht.

symptomatische skelettbezogene Ereignisse

Bei dem Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der folgende Ereignisse beinhaltet:

- neue symptomatische, pathologische Knochenfrakturen
- Strahlentherapie zur Verhinderung oder Linderung skelettaler Symptome
- Auftreten einer Rückenmarkskompression
- orthopädisch-chirurgischer Eingriff wegen Knochenmetastasen

Für den kombinierten Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib gegenüber einer patientenindividuellen Therapie (Abirateron oder Enzalutamid), ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Neue symptomatische, pathologische Knochenfrakturen, Strahlentherapie zur Verhinderung oder Linderung skelettaler Symptome, orthopädisch-chirurgischer Eingriff wegen Knochenmetastasen

Für die Endpunkte neue symptomatische, pathologische Knochenfrakturen, Strahlentherapie zur Verhinderung oder Linderung skelettaler Symptome und orthopädisch-chirurgischer Eingriff wegen Knochenmetastasen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib gegenüber einer patientenindividuellen Therapie (Abirateron oder Enzalutamid), ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Auftreten einer Rückenmarkskompression

Für den Endpunkt Auftreten einer Rückenmarkskompression zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Olaparib + ADT im Vergleich zu Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie (Abirateron oder Enzalutamid).

Dies weicht vom Vorgehen des pU insoweit ab, als dieser basierend auf dem Ergebnis zum Auftreten einer Rückenmarkskompression für den kombinierten Endpunkt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben anhand der VAS des EQ-5D, liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie (Abirateron oder Enzalutamid), ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der basierend auf den Responderanalysen über die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-P

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des FACT-P, liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie (Abirateron oder Enzalutamid), ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser ebenfalls einen Zusatznutzen als nicht belegt ansieht, hierfür jedoch die von ihm betrachteten Auswertungen zum FACT-P heranzieht.

Nebenwirkungen

UEs, die ohne Zweifel auf eine Progression der Grunderkrankung zurück zu führen sind, sollten laut Studienprotokoll nicht als UEs gemeldet werden.

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

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Olaparib im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie (Abirateron oder Enzalutamid), ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Dies entspricht jeweils der Einschätzung des pU.

PRO-CTCAE

Zu dem Endpunkt PRO-CTCAE liegen keine Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Olaparib im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie (Abirateron oder Enzalutamid), ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Der pU betrachtet diesen Endpunkt in Modul 4 A nicht.

Spezifische UEs

MDS, AML und Pneumonitis (jeweils PT, UEs)

Zu den spezifischen UEs MDS und AML (jeweils PT, UEs) liegen keine Daten, und zu dem spezifischen UE Pneumonitis (PT, UEs) liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Olaparib im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie (Abirateron oder Enzalutamid), ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Anämie (PT, schwere UEs), Übelkeit (PT, UEs)

Für die spezifischen UEs Anämie (PT, schwere UEs) und Übelkeit (PT, UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Olaparib + ADT im Vergleich zu Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Olaparib im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie (Abirateron oder Enzalutamid).

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der spezifische UEs bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die folgenden Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Metastasen zu Studienbeginn (nur Knochenmetastasen, viszerale Metastasen, Andere)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für die Endpunkte, zu denen verwertbare Auswertungen vorliegen, wurde gemäß der beschriebenen Methodik keine relevante Effektmodifikation durch die Subgruppenmerkmale Alter oder Metastasen zu Studienbeginn identifiziert.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [21].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Bestimmung der Endpunktkategorie für Endpunkte zur Morbidität und Nebenwirkungen

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Schmerz (BPI-SF Item 3), Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g)

Der Score für den stärksten Schmerz (BPI-SF Item 3) lag zu Studienbeginn bei ca. 50 % der Patienten bei 0 bis 1 (siehe Tabelle 9), dies entspricht keinem Schmerz oder einem geringen

Schmerz. Der pU legt keine Informationen dazu vor, welche Werte die Patienten nach Schmerzprogression aufwiesen. Im Hinblick auf die Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g) zeigten die Patienten zu Studienbeginn im Mittel niedrige Werte (ca. 1,7; siehe Tabelle 15), die sich im Studienverlauf um weniger als 1 Punkt änderten. Insgesamt werden daher die beiden Endpunkte stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) und Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g) der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Übelkeit (PT, UEs)

Aus Modul 4 A geht hervor, dass die Mehrheit der Ereignisse nicht schwerwiegend oder schwer (CTCAE-Grad ≥ 3) waren. Daher wird das spezifische UE Übelkeit der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Olaparib + ADT vs. Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Olaparib + ADT vs. Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. mittlere Änderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	20,1 vs. 14,4 Monate HR: 0,63 [0,42; 0,95]; k. A. Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität $0,95 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Morbidität		
stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), erstmalige Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	22,8 vs. 5,5 Monate HR: 0,35 [0,18; 0,67]; $p < 0,001$ Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $KI_o < 0,80$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g)	mittlere Änderung: -0,3 vs. 0,78 MD: -1,08 [-1,69; -0,48]; $p < 0,001$ Hedges' g: -0,66 [-1,04; -0,28] ^c Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
symptomatische skelettbezogene Ereignisse ^d	n. e. vs. n. e. HR: 0,64 [0,31; 1,39]; $p = 0,255$	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
neue symptomatische, pathologische Knochenfrakturen	n. e. vs. n. e. HR: 0,56 [0,15; 2,31]; $p = 0,310$	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Strahlentherapie zur Verhinderung oder Linderung skelettaler Symptome	n. e. vs. n. e. HR: 0,88 [0,38; 2,20]; $p = 0,862$	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Auftreten einer Rückenmarkskompression	n. e. vs. n. e. HR: 0,28 [0,07; 0,92]; $p = 0,026$ Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
orthopädisch-chirurgischer Eingriff wegen Knochenmetastasen	n. e. vs. n. e. HR: 0,22 [0,01; 2,29]; $p = 0,207$	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Auswertungen	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FACT-P	keine verwertbaren Auswertungen	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	n. e. vs. 11,1 Monate HR: 0,99 [0,53; 1,93]; $p = 0,999$	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Olaparib + ADT vs. Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Olaparib + ADT vs. Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. mittlere Änderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
schwere UEs	8,3 vs. 12,7 Monate HR: 0,97 [0,60; 1,63]; p = 0,887	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR: 1,15 [0,47; 3,23]; p = 0,689	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
PRO-CTCAE	keine Daten vorhanden	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
MDS (UEs)	keine Daten vorhanden	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
AML (UEs)	keine Daten vorhanden	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Pneumonitis (UEs)	keine verwertbaren Daten vorhanden	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Anämie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 11,60 [2,42; 208,02] HR: 0,09 [0,005; 0,41] ^c p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 und Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Übelkeit (UEs)	14,8 Monate vs. n. e. HR: 2,79 [1,46; 5,90] HR: 0,36 [0,17; 0,68] ^c p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>d. beinhaltet: neue symptomatische, pathologische Knochenfrakturen, Strahlentherapie zur Verhinderung oder Linderung skelettaler Symptome, Auftreten einer Rückenmarkskompression, orthopädisch-chirurgischer Eingriff wegen Knochenmetastasen</p> <p>e. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; AML: akute myeloische Leukämie; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EPAR: European public Assessment Report; EQ-5D: European-Quality-of-Life-Questionnaire-5-Dimensions; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; MDS: myelodysplastisches Syndrom; n. e.: nicht erreicht; P: Prednison / Prednisolon; PRO: Patient-reported Outcome; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Olaparib + ADT im Vergleich zu Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	–
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Auftreten einer Rückenmarkskompression: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	–
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schmerz <ul style="list-style-type: none"> ▫ stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▫ Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar 	–
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anämie (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Übelkeit (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der vorliegenden Nutzenbewertung können basierend auf der Studie PROfound nur Aussagen zu denjenigen Patienten getroffen werden, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Abirateron oder Enzalutamid patientenindividuell am besten geeignet ist. Für Patienten, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Cabazitaxel patientenindividuell am besten geeignet ist, liegen keine Daten vor. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher getrennt für diese beiden Patientengruppen.

Patienten, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Abirateron oder Enzalutamid patientenindividuell am besten geeignet ist

In der Gesamtschau zeigen sich überwiegend positive und nur wenige negative Effekte von Olaparib im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie (Abirateron oder Enzalutamid).

Für das Gesamtüberleben liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor. In den Kategorien schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen und nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zeigen sich mehrere Anhaltspunkte für positive Effekte mit geringem bis zu beträchtlichem Ausmaß. Demgegenüber stehen Anhaltspunkte für negative Effekte mit bis zu erheblichem Ausmaß. Diese stellen jedoch die positiven Effekte nicht infrage.

Zusammenfassend ergibt sich für 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 und für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Abirateron oder Enzalutamid patientenindividuell am besten geeignet ist, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Olaparib gegenüber einer patientenindividuellen Therapie (Abirateron oder Enzalutamid).

Patienten, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Cabazitaxel patientenindividuell am besten geeignet ist

Für 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 und für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Cabazitaxel patientenindividuell am besten geeignet ist, legt der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie (Docetaxel oder Cabazitaxel) keine Daten vor, ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Olaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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 ^{b, c}	patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel; unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel	Patienten, für die Abirateron oder Enzalutamid patientenindividuell am besten geeignet ist: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen Patienten, für die Docetaxel oder Cabazitaxel patientenindividuell am besten geeignet ist: Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine bestehende konventionelle ADT (operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten) fortgeführt wird. c. Der G-BA hat die vorliegende zweckmäßige Vergleichstherapie nur für solche Patienten festgelegt, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung mit Abirateron und / oder Enzalutamid progredient ist. ADT: Androgendeprivationstherapie; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; mCRPC: metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom; NHA: neue hormonelle Substanz		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Patienten, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Abirateron oder Enzalutamid patientenindividuell am besten geeignet ist, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Für die Patienten, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Cabazitaxel patientenindividuell am besten geeignet ist, stimmt die Einschätzung mit der des pU insofern überein, als dieser angibt, dass keine Evidenz vorliege.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung Prostatakarzinom nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU in Übereinstimmung mit dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet der Fachinformation von Olaparib [10] als 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.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass für Patienten, die eine Kastrationsresistenz und / oder eine metastasierende Erkrankung entwickeln, noch ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf besteht. Es bestehe ein Bedarf an wirksamen und verträglichen Therapieoptionen in späteren Erkrankungsstadien wie dem mCRPC, die über die Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs hinaus wirken, das Fortschreiten der Erkrankung hinauszögern und sich positiv auf das Gesamtüberleben auswirken können.

3.1.3 Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 19 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 19: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	für das Jahr 2021 geschätzte 10-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms	-	502 583
2	Patienten mit mCRPC	28,5–37,9	143 236–190 479
3	Patienten mit mCRPC, die mit NHA behandelt wurden	18,1	25 926–34 477
4	Patienten mit mCRPC und Progression nach Behandlung mit NHA	93,1	24 137–32 098
5	Patienten mit mCRPC, Progression nach Behandlung mit NHA und Testung auf eine BRCA1/2-Mutation	65,0	15 689–20 864
6	Patienten mit mCRPC, Progression nach Behandlung mit NHA, Testung auf eine und Vorliegen einer BRCA1/2-Mutation	11,0	1726–2295
7	Patienten mit mCRPC, Progression nach Behandlung mit NHA, Testung auf eine und Vorliegen einer BRCA1/2-Mutation in der GKV	86,1	1486–1976

BRCA1/2: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen 1/2; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mCRPC: metastasierendes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; NHA: neue hormonelle Substanz; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: für das Jahr 2021 geschätzte 10-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms

Die rohe Rate zur 10-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms (1219,3 je 100 000 Männer) für das Jahr 2016 entnimmt der pU einer Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) [24]. Diese rohe Rate multipliziert der pU mit der für den 31.12.2021 geschätzten Anzahl von 41,219 Millionen Männern auf Grundlage der Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2018) [25]. Daraus resultiert die vom pU angegebene Anzahl von 502 583 Patienten mit Prostatakarzinom.

Schritt 2: Patienten mit mCRPC

Für die untere Grenze zitiert der pU eine Quelle, bei der es sich seinen Angaben zufolge um eine von IQVIA durchgeführte Auswertung von Daten von Oncology Dynamics handelt. Oncology Dynamics basiert auf einem Ärztepanel, über das aggregierte und anonymisierte fallbezogene Informationen von onkologischen Patienten erhoben werden. Laut pU gingen in die Auswertung Daten von 4824 Patienten mit Prostatakarzinom (Diagnosecode C61 in der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10]) in Deutschland im Zeitraum 01.04.2019 bis 31.03.2020 ein. Den Angaben des pU zufolge lag bei 1373 der Patienten ein mCRPC vor. Den entsprechenden Anteilswert (28,5 %) multipliziert der pU mit dem Ergebnis aus Schritt 1.

Für die obere Grenze zieht der pU eine Publikation von Sternberg et al. [26] heran. Darin werden Ergebnisse des Adelphi Real World Prostate Cancer Disease Specific Programme präsentiert. Zwischen Dezember 2009 und Mai 2010 lieferten für Deutschland 41 Urologinnen und Urologen sowie 34 Onkologinnen und Onkologen Angaben zu 782 Patienten mit Prostatakrebs, von denen 296 ein mCRPC aufwiesen. Den entsprechenden Anteilswert (37,9 %) multipliziert der pU mit dem Ergebnis aus Schritt 1.

Schritt 3: Patienten mit mCRPC, die mit NHA behandelt wurden

Laut pU ist der von IQVIA durchgeführten Auswertung (siehe Schritt 2) zu entnehmen, dass von den 1373 Patienten mit mCRPC 248 eine NHA-Vorbehandlung erhalten hatten. Den entsprechenden Anteilswert (18,1 %) multipliziert der pU mit dem Ergebnis aus Schritt 2.

Schritt 4: Patienten mit mCRPC und Progression nach Behandlung mit NHA

Laut pU ist der von IQVIA durchgeführten Auswertung (siehe Schritt 2) zu entnehmen, dass von den 248 Patienten mit mCRPC und einer NHA-Vorbehandlung 231 eine Progression aufwiesen. Den entsprechenden Anteilswert (93,1 %) multipliziert der pU mit dem Ergebnis aus Schritt 3.

Schritt 5: Patienten mit mCRPC, Progression nach Behandlung mit NHA und Testung auf eine BRCA1/2-Mutation

Der pU nimmt an, dass im Jahr 2021 eine Testung auf das Vorliegen einer BRCA1/2-Mutation bei 65 % der Patienten mit mCRPC und Progression nach einer Behandlung mit NHA erfolgen wird. Diesen Anteilswert multipliziert der pU mit dem Ergebnis aus Schritt 4.

Schritt 6: Patienten mit mCRPC, Progression nach Behandlung mit NHA, Testung auf eine und Vorliegen einer BRCA1/2-Mutation

Der pU zieht ein Abstrakt aus dem Jahr 2019 [17] zu Screeningergebnissen der PROfound-Studie heran. Von 2793 gescreenten Patienten mit interpretierbarem Ergebnis wurde bei 35 eine BRCA1-Mutation und bei 272 eine BRCA2-Mutation identifiziert. Den entsprechenden Anteilswert summiert über beide Mutationen (11 %) multipliziert der pU mit dem Ergebnis aus Schritt 5.

Schritt 7: Patienten mit mCRPC, Progression nach Behandlung mit NHA, Testung auf eine und Vorliegen einer BRCA1/2-Mutation in der GKV

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 86,1 % [27,28] gibt der pU eine Anzahl von 1486 bis 1976 Patienten mit mCRPC, Progression nach einer Behandlung mit NHA, Testung auf eine und Vorliegen einer BRCA1/2-Mutation in der GKV an.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Jedoch liegen bei einzelnen Schritten Unter- oder Überschätzungen oder Unsicherheiten vor. Dadurch ist die vom pU angegebene Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation in der Gesamtschau mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1

Durch das Heranziehen der 10-Jahres-Prävalenz sind Patienten unberücksichtigt, die seit mehr als 10 Jahren an einem Prostatakarzinom erkrankt sind. Auf Basis von Angaben des RKI (absolute 10-Jahres-Überlebensrate von 58 % [56 % bis 61 %] [29]) ist eine höhere Anzahl an

Patienten mit Prostatakarzinom zu erwarten als auf Basis der vom pU geschätzten 10-Jahres-Prävalenz.

Zu Schritt 2

Für den Anteilswert zur unteren Grenze wurden laut pU ausschließlich medikamentös behandelte Patienten erfasst. Der pU geht dabei von einer Unterschätzung aus. Abweichend von der Einschätzung des pU ist jedoch in diesem Schritt eher von einer Überschätzung auszugehen, da laut pU ausschließlich die aktuellsten sich in Behandlung befindenden Patienten in der Studienpopulation erfasst wurden. Bei dieser Patientengruppe kann der Anteil mit mCRPC höher liegen als bei Berücksichtigung aller Patienten mit Prostatakarzinom, zu denen auch alle Patienten ohne bisherige Kastration und / oder ohne Metastasierung zählen, die somit kein mCRPC aufweisen.

Auch für den Anteilswert zur oberen Grenze wurden in der Studienpopulation ausschließlich Patienten erfasst, die eine aktive oder palliative Behandlung erhielten und kurz vor sowie während des Befragungszeitraums in der Praxis vorstellig wurden [26]. Der pU vermutet, dass Patienten mit mCRPC häufiger einen Arzt konsultieren als die Mehrzahl der Patienten in einem früheren Erkrankungsstadium. Es ist nachvollziehbar, dass der pU eine entsprechende Überschätzung des Anteilswerts vermutet. Darüber hinaus sind inzwischen weitere Behandlungsoptionen verfügbar, deren Anwendung zu einem abweichenden Anteilswert für mCRPC führen könnte.

Unter Berücksichtigung weiterer Daten aus früheren Verfahren und der zugehörigen Bewertungen und darin beschriebenen Unsicherheiten [30,31] ist der Anteilswert von mCRPC eher unterhalb der vom pU veranschlagten Spanne zu erwarten.

Zu Schritt 3

Der pU gibt an, dass für die Ermittlung des Anteilswerts für eine NHA-Vorbehandlung ausschließlich die direkt vorangegangene Therapie medikamentös behandelter Patienten erfasst wurde. Der pU geht daher von einer Unterschätzung in diesem Schritt aus. Dies ist plausibel.

Zu Schritt 5

Eine Testrate ist nicht zu veranschlagen, da die GKV-Zielpopulation auch Patienten umfasst, deren vorhandene BRCA1/2-Mutation **bisher** noch nicht nachgewiesen wurde.

Zu Schritt 6

Der vom pU herangezogene Anteilswert für eine BRCA1/2-Mutation bezieht sich auf das Tumorgewebe bei Patienten mit mCRPC unabhängig von einer Vorbehandlung und einer Progression [17]. Es ist nicht auszuschließen, dass der Anteilswert bei zusätzlicher Berücksichtigung der Keimbahn sowie bei der erforderlichen Beschränkung auf Patienten mit Progression nach einer Behandlung mit NHA maßgeblich abweicht. Beispielsweise deutet eine Übersichtsarbeit von Lang et al. aus dem Jahr 2019 [32] darauf hin, dass bei Patienten mit mCRPC die Berücksichtigung von sowohl der Keimbahn als auch des Tumorgewebes zu einem

höheren Anteilswert für eine BRCA1/2-Mutation führen kann. Zur Übertragbarkeit ist jedoch zu beachten, dass die Angaben in der Übersichtsarbeit auch nicht auf Patienten mit Progression nach einer Behandlung mit NHA beschränkt sind.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patienten

Für die Inzidenz und Prävalenz des Prostatakarzinoms geht der pU von einer weitgehend konstanten Entwicklung aus. Für die Zielpopulation nimmt der pU eine Steigerung der BRCA1/2-Testrate von 65 % im Jahr 2020 auf 80 % in den Jahren 2023 bis 2026 an. Der pU geht von einer entsprechenden Steigerung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation aus. Es ist zu beachten, dass eine Testrate nicht zu veranschlagen ist (siehe Bewertung zu Schritt 5).

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 20 in Verbindung mit Tabelle 21.

In der Nutzenbewertung wurden Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert (siehe Abschnitt 2.5.2). Dadurch werden die Patienten der Zielpopulation in die folgenden Teilpopulationen unterteilt:

- Patienten, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Abirateron oder Enzalutamid patientenindividuell am besten geeignet ist
- Patienten, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Cabazitaxel patientenindividuell am besten geeignet ist

Zu Anteilen dieser Teilpopulationen an der Zielpopulation liegen in Modul 3 A keine Angaben vor.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten benannt, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung mit Abirateron und / oder Enzalutamid progredient ist:

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

In der vorliegenden Bewertung wird davon ausgegangen, dass eine ADT fortgeführt wird. Daher werden für Patienten mit einer medikamentösen Kastration die Angaben des pU zu Kosten der Fortführung dieser Kastration (Behandlung mit Triptorelin, Goserelin, Leuprorelin, Buserelin oder Degarelix) berücksichtigt.

Bei Patienten ohne medikamentöse Kastration ist die Kastrationsresistenz nach einer chirurgischen Kastration eingetreten. Da es sich dabei um einen 1-maligen und bereits erfolgten Eingriff handelt, sind die vom pU für die chirurgische Kastration (Orchiektomie) angeführten Kosten nicht zu veranschlagen. Daher werden die Angaben des pU zur Orchiektomie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 nicht dargestellt und nicht kommentiert.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [10-12,15,33-38].

Da in den Fachinformationen [10-12,15,33-38] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [10-12,15,33-38]. Dabei ist für Degarelix zu beachten, dass die Angaben des pU für das 1. Behandlungsjahr gelten. Für die Folgejahre reduziert sich der Verbrauch aufgrund der niedrigeren Erhaltungsdosis [38].

Der Verbrauch von Docetaxel und Cabazitaxel richtet sich nach der Körperoberfläche. Der pU legt für seine Berechnungen die Du Bois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße von Männern gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [39] zugrunde.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Olaparib, den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie ggf. den Kombinationsarzneimitteln geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2020 wieder. Dabei ist für Prednison und Prednisolon (Kombinationsarzneimittel bei einer Behandlung mit Abirateron, Docetaxel und Cabazitaxel) Folgendes zu beachten: Der pU veranschlagt teilweise als wirtschaftlichere Option Packungen mit Tabletten, die für die Zieldosis halbiert werden müssen. Es stehen auch Tabletten mit der Wirkstärke der Zieldosis zur Verfügung, die zu etwas höheren Kosten führen.

Die Arzneimittelkosten enthalten den vorübergehend abgesenkten und bis zum 31.12.2020 befristeten Mehrwertsteuersatz von 16 % (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz [40]).

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Olaparib und Enzalutamid gibt der pU korrekt an, dass den Fachinformationen [10,12] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

Für Cabazitaxel und Docetaxel setzt der pU die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe korrekt an. Für diese Wirkstoffe fallen außerdem Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (z. B. Blutbildkontrollen und 1-stündige Infusionen [15,33]) an, die der pU nicht veranschlagt.

Für Abirateron fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (z. B. Bestimmung der Serum-Transaminasen [11]) an, die der pU nicht veranschlagt.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 22 in Abschnitt 4.4.

Für Olaparib, Enzalutamid und – jeweils in Kombination mit Prednison oder Prednisolon – Abirateron, Cabazitaxel und Docetaxel sind die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr (in der Größenordnung) plausibel.

Für Patienten, bei denen eine medikamentöse Kastration fortgeführt wird, ist die untere Grenze der vom pU für eine ADT angegebenen Kosten plausibel. Die vom pU angegebene obere Grenze hingegen stellt eine Überschätzung dar, da sie auf Kostenangaben zu einer Orchiektomie basiert, die nicht zu veranschlagen ist (siehe Abschnitt 3.2). Für Patienten mit einer bereits durchgeführten chirurgischen Kastration sind weder Kosten für eine medikamentöse noch für eine chirurgische Kastration zu veranschlagen.

Für Cabazitaxel und Docetaxel setzt der pU die Kosten gemäß Hilfstaxe korrekt an, veranschlagt jedoch – wie auch für Abirateron – keine Kosten für die den Fachinformationen [11,15,33] zu entnehmenden zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass eine genaue Spezifizierung der Versorgungsanteile zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht abgeleitet werden kann. Laut pU brachen in der PROfound-Studie 19 Patienten (18,6 %) im Olaparib-Arm die Behandlung aufgrund UE ab. Der pU geht davon aus, dass der Großteil der Patienten im ambulanten Sektor versorgt wird.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Olaparib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Olaparib 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.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 20: Olaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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 ^{b, c}	patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel; unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel	Patienten, für die Abirateron oder Enzalutamid patientenindividuell am besten geeignet ist: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
		Patienten, für die Docetaxel oder Cabazitaxel patientenindividuell am besten geeignet ist: Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine bestehende konventionelle ADT (operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten) fortgeführt wird. c. Der G-BA hat die vorliegende zweckmäßige Vergleichstherapie nur für solche Patienten festgelegt, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung mit Abirateron und / oder Enzalutamid progredient ist. ADT: Androgendeprivationstherapie; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; mCRPC: metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom; NHA: neue hormonelle Substanz		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 21: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patienten	Kommentar
Olaparib	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, davon diejenigen, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie	1486–1976 ^a	<p>Die Angabe ist aus folgenden maßgeblichen Gründen mit Unsicherheit behaftet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten, die seit mehr als 10 Jahren erkrankt sind, sind unberücksichtigt. ▪ Für die Bestimmung des Anteils mit mCRPC sind Patienten unberücksichtigt, die nicht aktuell medikamentös behandelt werden. Zusätzlich ist die Repräsentativität der Patientenkollektive unklar. ▪ Für die Bestimmung des Anteils mit NHA-Vorbehandlung sind Patienten unberücksichtigt, deren NHA-Vorbehandlung mehr als 1 Therapielinie zurückliegt. ▪ Für die Bestimmung des Anteils mit BRCA1/2-Mutation wurde die Keimbahn nicht berücksichtigt und keine Beschränkung auf Patienten mit Progression nach einer Behandlung mit NHA vorgenommen. <p>Der pU schränkt die GKV-Zielpopulation auf Patienten ein, deren BRCA1/2-Mutation nachgewiesen wurde. Diese Einschränkung ist nicht vorzunehmen, da die GKV-Zielpopulation auch Patienten umfasst, deren vorhandene BRCA1/2-Mutation bisher noch nicht nachgewiesen wurde.</p>
	Abirateron oder Enzalutamid patientenindividuell am besten geeignet ist	keine Angabe	–
	Docetaxel oder Cabazitaxel patientenindividuell am besten geeignet ist	keine Angabe	–
<p>a. Angabe des pU BRCA1/2: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen 1/2; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; NHA: neue hormonelle Substanz; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 22: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
Olaparib + ADT ^b	erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und / oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasst, progredient ist ^c	67 320,99 + 1246,78 bis 3293,26 ^d	0	0	68 567,77 bis 70 614,25	Für Olaparib, Enzalutamid und – jeweils in Kombination mit Prednison oder Prednisolon – Abirateron, Cabazitaxel und Docetaxel sind die angegebenen Arzneimittelkosten (in der Größenordnung) plausibel. Für die ADT ist die untere Grenze plausibel für Patienten, bei denen eine medikamentöse Kastration fortgeführt wird. Die obere Grenze ist überschätzt, weil sie sich auf die nicht zu veranschlagende Orchiektomie bezieht. Für Patienten mit einer bereits durchgeführten chirurgischen Kastration sind keine Kosten für eine ADT zu veranschlagen. Für Abirateron, Cabazitaxel und Docetaxel fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Angaben zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Abirateron + Prednisolon bzw. Prednison + ADT ^b		44 686,43 + 33,27 bzw. 45,79 ^e + 1246,78 bis 3293,26 ^d	0	0	45 966,48 bis 48 025,48	
Enzalutamid + ADT ^b		43 464,98 + 1246,78 bis 3293,26 ^d	0	0	44 711,76 bis 46 758,24	
Cabazitaxel + Prednisolon bzw. Prednison + ADT ^b		63 326,43 + 33,27 bzw. 45,79 ^e + 1246,78 bis 3293,26 ^d	0	1409,40	66 015,88 bis 68 074,88	
Docetaxel + Prednisolon bzw. Prednison + ADT ^b		18 835,50 + 54,08 bzw. 101,11 ^e + 1246,78 bis 3293,26 ^d	0	1409,40	21 545,76 bis 23 639,27	

a. Angaben des pU

b. Für die konventionelle ADT als Begleittherapie zieht der pU Triptorelin, Goserelin, Leuprorelin, Buserelin und Degarelix sowie die Orchiektomie heran.

c. Abirateron und Enzalutamid sind für Patienten in Abhängigkeit von der Symptomatik sowie bei Progression während oder nach einer docetaxelhaltigen Chemotherapie zugelassen [11,12]. Cabazitaxel ist ausschließlich für Patienten zugelassen, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind [15].

d. Die untere Grenze ist die Kostenangabe zu Leuprorelin. Die obere Grenze ist die Kostenangabe zur Orchiektomie.

e. Die untere Grenze ist die Kostenangabe zu Prednisolon. Die obere Grenze ist die Kostenangabe zu Prednison.

ADT: Androgendeprivationstherapie; BRCA1/2: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen 1/2; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; NHA: neue hormonelle Substanz; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„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 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.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. AstraZeneca. A Phase III, Open Label, Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of Olaparib (Lynparza™) Versus Enzalutamide or Abiraterone Acetate in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who have Failed Prior Treatment with a New Hormonal Agent and Have Homologous Recombination Repair Gene Mutations [online]. [Zugriff: 08.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000300-28.
4. AstraZeneca. Study of olaparib (Lynparza) versus enzalutamide or abiraterone acetate in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (PROfound study) [online]. 2021 [Zugriff: 25.02.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987543>.
5. AstraZeneca. A Phase 3, Open Label, Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of Olaparib (Lynparza) Versus Enzalutamide or Abiraterone Acetate in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Failed Prior Treatment With a New Hormonal Agent and Have Homologous Recombination Repair Gene Mutations [online]. 2019 [Zugriff: 08.12.2020]. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173552>.
6. De Bono J, Mateo J, Fizazi K et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 2020; 382(22): 2091-2102. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1911440>.
7. Hussain M, Mateo J, Fizazi K et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 2020; 383(24): 2345-2357. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2022485>.
8. European Medicines Agency. Assessment report Lynparza; Procedure No.: EMEA/H/C/003726/II/0036 [online]. 2020 [Zugriff: 02.12.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-ii-0036-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
9. Foundation Medicine. FoundationOne CDx; Technical Information [online]. [Zugriff: 12.02.2021]. URL: https://assets.ctfassets.net/w98cd481qyp0/41rJj28gFwtxCwHQxopaEb/2725881bbc67d6f323ab893851344c4a/FoundationOne_CDx_Label_Technical_Info.pdf.

10. AstraZeneca. Lynparza 100 mg/- 150 mg Filmtabletten [online]. 2020 [Zugriff: 03.12.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
11. janssen. ZYTIGA 500 mg Filmtabletten [online]. 2019 [Zugriff: 09.12.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
12. astellas. Xtandi 40 mg/80 mg Filmtabletten [online]. 2018 [Zugriff: 10.12.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
13. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Version 5.1. AWMF-Registernummer: 043/022OL [online]. 2019 [Zugriff: 10.02.2020]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostatakarzinom_Langversion_5.1.pdf.
14. teva. Docetaxel-ratiopharm 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 02.12.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
15. SANOFI GENZYME. JEVTANA 60 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2017 [Zugriff: 10.12.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
16. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. AusgabeKorrigierte Fassung vom 17.08.2020. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin [online]. 2020 [Zugriff: 02.10.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?blob=publicationFile.
17. De Bono JS, Fizazi K, Saad F et al. Central, prospective detection of homologous recombination repair gene mutations (HRRm) in tumour tissue from >4000 men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) screened for the PROfound study. 2019; 30(Suppl. 5): V328-V329. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdz248.004>.
18. Abida W, Armenia J, Gopalan A et al. Prospective Genomic Profiling of Prostate Cancer Across Disease States Reveals Germline and Somatic Alterations That May Affect Clinical Decision Making. JCO Precis Oncol 2017; 2017. <https://dx.doi.org/10.1200/po.17.00029>.
19. Mateo J, Carreira S, Sandhu S et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med 2015; 373(18): 1697-1708. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1506859>.
20. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM et al. Integrative Clinical Genomics of Advanced Prostate Cancer. Cell 2015; 162(2): 454. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2015.06.053>.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-6-0.pdf.

22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_DWA-Entwurf-fuer-Version-6-0_V1-0.pdf.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Durvalumab (kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 19.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/A20-87_Durvalumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
24. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. ZfKD-Datenbankabfragen zur Inzidenz und Prävalenz des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61). Fallzahlen und Rohe Rate für die Jahre 2012-2016 auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0014.0001). Letzte Aktualisierung: 17.12.2019 [online]. 2020 [Zugriff: 01.10.2020]. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>.
25. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung bis 2060 in Deutschland. Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2018) - Variante 6 (G1-L2-W2): Auswirkungen einer sinkenden Geburtenhäufigkeit, auszugsweise für die Jahre 2020 - 2026 (Stichtag jeweils 31.12.) [online]. 2020 [Zugriff: 01.10.2020]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=12421-0002&sachmerkmal=BEVPR1&sachschluessel=BEV-VARIANTE-06>.
26. Sternberg CN, Baskin-Bey ES, Watson M et al. Treatment patterns and characteristics of European patients with castration-resistant prostate cancer. BMC Urol 2013; 13: 58. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2490-13-58>.
27. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar - September 2020 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1) zum Stichtag 1. Juli 2020. Stand: 30. September 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 06.10.2020]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_September_2020.pdf.
28. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand zum 30.06.2020. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf [online]. 2020 [Zugriff: 06.10.2020]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
29. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2015/2016 [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile.

30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Radium-223-dichlorid: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2014 [Zugriff: 01.04.2014]. URL: https://www.iqwig.de/download/a14-02_radium-223-dichlorid_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf.
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Enzalutamid (Prostatakarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 18.08.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-46_enzalutamid_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
32. Lang SH, Swift SL, White H et al. A systematic review of the prevalence of DNA damage response gene mutations in prostate cancer. *Int J Oncol* 2019; 55(3): 597-616. <https://dx.doi.org/10.3892/ijo.2019.4842>.
33. axionovo. docetaxel axios Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2019 [Zugriff: 10.12.2020]. URL: <https://www.lauer-fischer.de>.
34. IPSEN PHARMA. Pamorelin LA 22,5 mg [online]. 2019 [Zugriff: 09.12.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
35. AstraZeneca. Zoladex 10,8 mg [online]. 2015 [Zugriff: 09.12.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
36. ratiopharm. Leuprolin-ratiopharm 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat [online]. 2020 [Zugriff: 12.12.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
37. APOGEPHA. Profact Depot 9,45 mg [online]. 2020 [Zugriff: 09.12.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
38. FERRING Arzneimittel. FIRMAGON 120 mg / FIRMAGON 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 09.12.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
39. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht [online]. 2020 [Zugriff: 01.09.2020]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
40. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). *Bundesgesetzblatt Teil I* 2020; (31): 1512-1516.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + ADT vs. Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Olaparib + ADT N = 102	Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT N = 58
PROfound		
Gesamtrate UEs	99 (97,1)	52 (89,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	60 (58,8)	23 (39,7)
Asthenie	18 (17,6)	6 (10,3)
Ermüdung	26 (25,5)	12 (20,7)
Ödem peripher	10 (9,8)	7 (12,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	34 (33,3)	8 (13,8)
Husten	13 (12,7)	2 (3,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	16 (15,7)	4 (6,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	16 (15,7)	10 (17,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	62 (60,8)	10 (17,2)
Anämie	52 (51,0)	8 (13,8)
Thrombozytopenie	12 (11,8)	1 (1,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	70 (68,6)	23 (39,7)
Diarrhoe	21 (20,6)	5 (8,6)
Erbrechen	21 (20,6)	7 (12,1)
Obstipation	22 (21,6)	10 (17,2)
Übelkeit	47 (46,1)	10 (17,2)
Erkrankungen des Nervensystems	28 (27,5)	8 (13,8)
Gefäßerkrankungen	13 (12,7)	7 (12,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	41 (40,2)	13 (22,4)
Harnwegsinfektion	10 (9,8)	6 (10,3)
Psychiatrische Erkrankungen	12 (11,8)	7 (12,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	43 (42,2)	25 (43,1)
Arthralgie	10 (9,8)	8 (13,8)
Rückenschmerzen	18 (17,6)	10 (17,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	38 (37,3)	16 (27,6)
Appetit vermindert	27 (26,5)	9 (15,5)
Untersuchungen	20 (19,6)	10 (17,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	12 (11,8)	5 (8,6)
a. Ereignisse, die im Interventions- oder im Komparatorarm bei $\geq 10\%$ der Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen		

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + ADT vs. Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Olaparib + ADT N = 102	Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT N = 58
SOC ^b PT ^b		
ADT: Androgendeprivationstherapie; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; P: Prednison / Prednisolon; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 24: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + ADT vs. Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Olaparib + ADT N = 102	Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT N = 58
SOC ^b PT ^b		
PROfound		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	56 (54,9)	23 (39,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (4,9)	3 (5,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (6,9)	1 (1,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (2,9)	4 (6,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	30 (29,4)	2 (3,4)
Anämie	24 (23,5)	1 (1,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	11 (10,8)	6 (10,3)
Harnwegsinfektionen	3 (2,9)	3 (5,2)
Pneumonie	5 (4,9)	3 (5,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	4 (3,9)	4 (6,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (5,9)	4 (6,9)
Untersuchungen	6 (5,9)	1 (1,7)
a. Ereignisse, die im Interventions- oder im Komparatorarm bei ≥ 5 % der Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; P: Prednison / Prednisolon; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse		

Tabelle 25: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + ADT vs. Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT

Studie SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Olaparib + ADT N = 102	Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT N = 58
PROfound		
Gesamtrate SUEs	38 (37,3)	14 (24,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7 (6,9)	1 (1,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (2,9)	4 (6,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	9 (8,8)	1 (1,7)
Anämie	6 (5,9)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (13,7)	6 (10,3)
Pneumonie	6 (5,9)	3 (5,2)
a. Ereignisse, die im Interventions- oder im Komparatorarm bei $\geq 5\%$ der Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen ADT: Androgendeprivationstherapie; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; P: Prednison / Prednisolon; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + ADT vs. Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Olaparib + ADT N = 102	Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT N = 58
PROfound		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	19 (18,6)	6 (10,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (2,0)	1 (1,7)
Pneumonie	1 (1,0)	1 (1,7)
Zahnabszess	1 (1,0)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	10 (9,8)	1 (1,7)
Anämie	6 (5,9)	1 (1,7)
Neutropenie	3 (2,9)	0 (0)
Thrombozytopenie	3 (2,9)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (1,0)	0 (0)
Hypokalzämie	1 (1,0)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (1,0)	0 (0)
Schlaflosigkeit	1 (1,0)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	0 (0)	1 (1,7)
Arterienthrombose	0 (0)	1 (1,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (1,0)	1 (1,7)
Pleuraerguss	0 (0)	1 (1,7)
Pneumonitis	1 (1,0)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (2,0)	0 (0)
Diarrhoe	1 (1,0)	0 (0)
Erbrechen	1 (1,0)	0 (0)
Übelkeit	1 (1,0)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (1,0)	0 (0)
Nackenschmerzen	1 (1,0)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (1,0)	0 (0)
Akute Nierenschädigung	1 (1,0)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (2,9)	1 (1,7)
Asthenie	1 (1,0)	0 (0)
Ermüdung	2 (2,0)	1 (1,7)
Untersuchungen	0 (0)	1 (1,7)
Alaninaminotransferase erhöht	0 (0)	1 (1,7)
Aspartataminotransferase erhöht	0 (0)	1 (1,7)

Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + ADT vs. Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Olaparib + ADT N = 102	Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT N = 58
SOC ^a PT ^a		
a. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen ADT: Androgendeprivationstherapie; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; P: Prednison / Prednisolon; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang B – Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)

B.1 – Mortalität

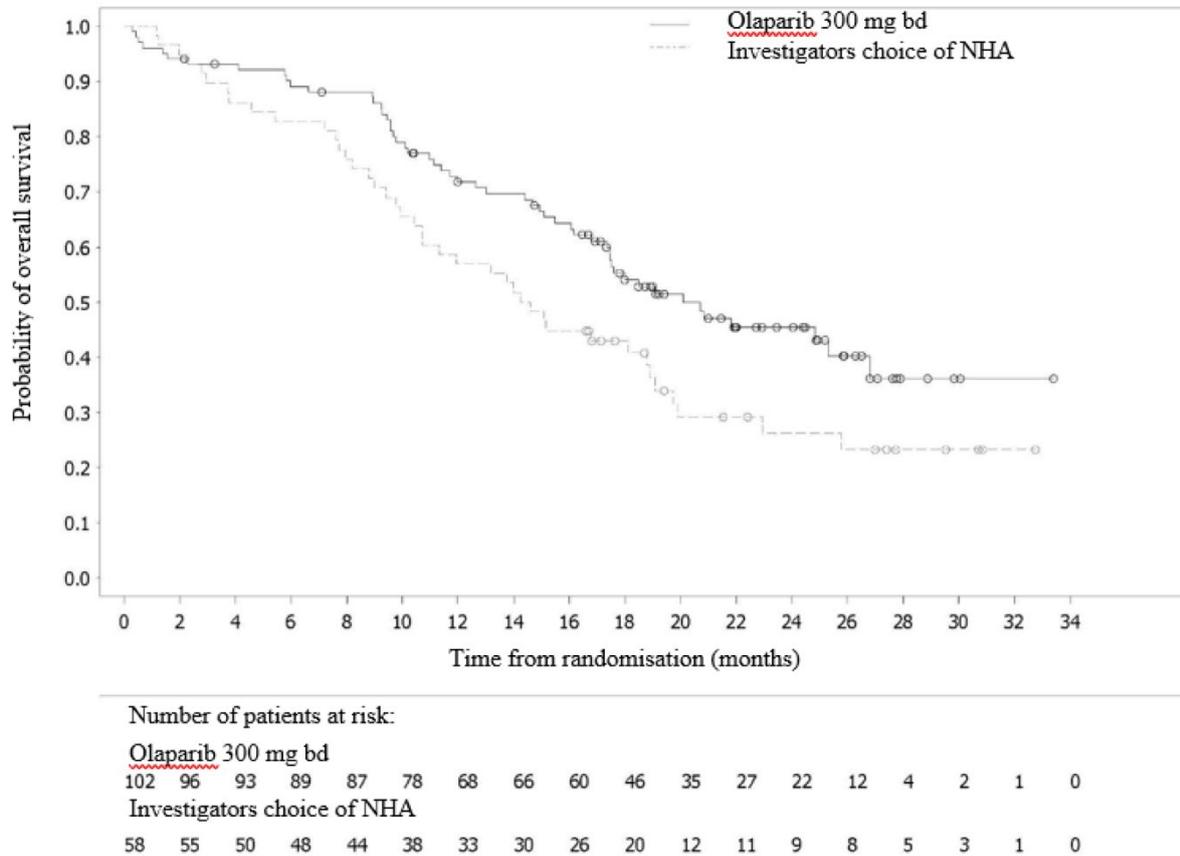


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben

B.2 – Morbidität

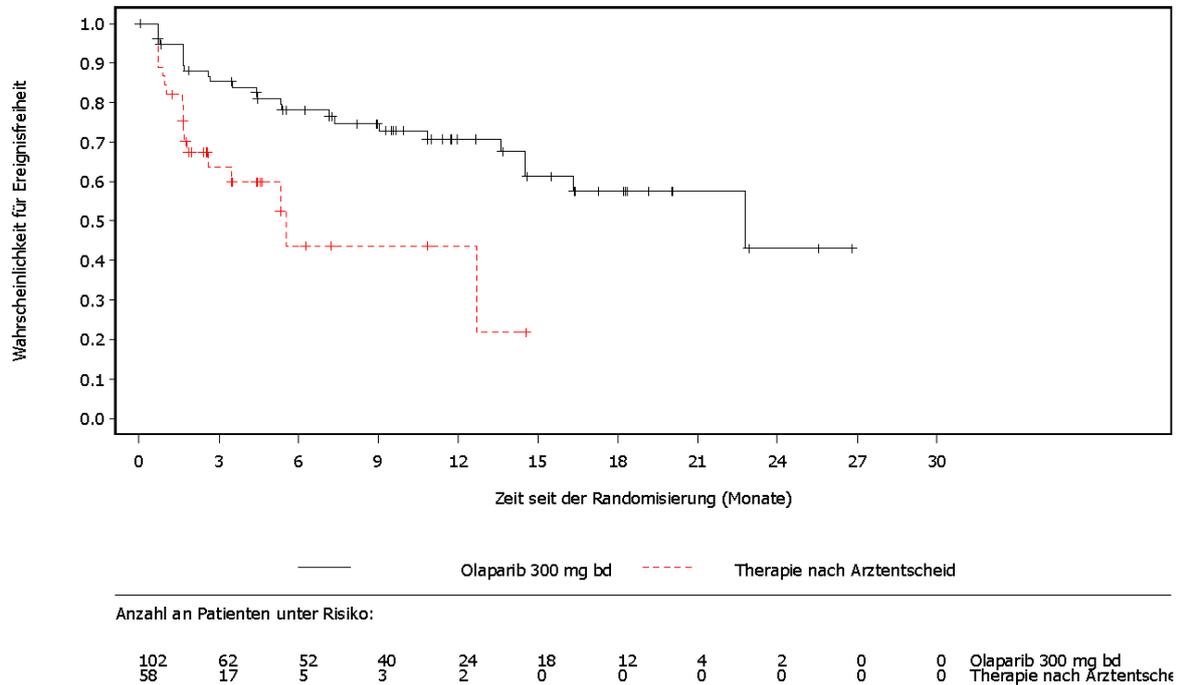


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), erstmalige Verschlechterung um ≥ 2 Punkte

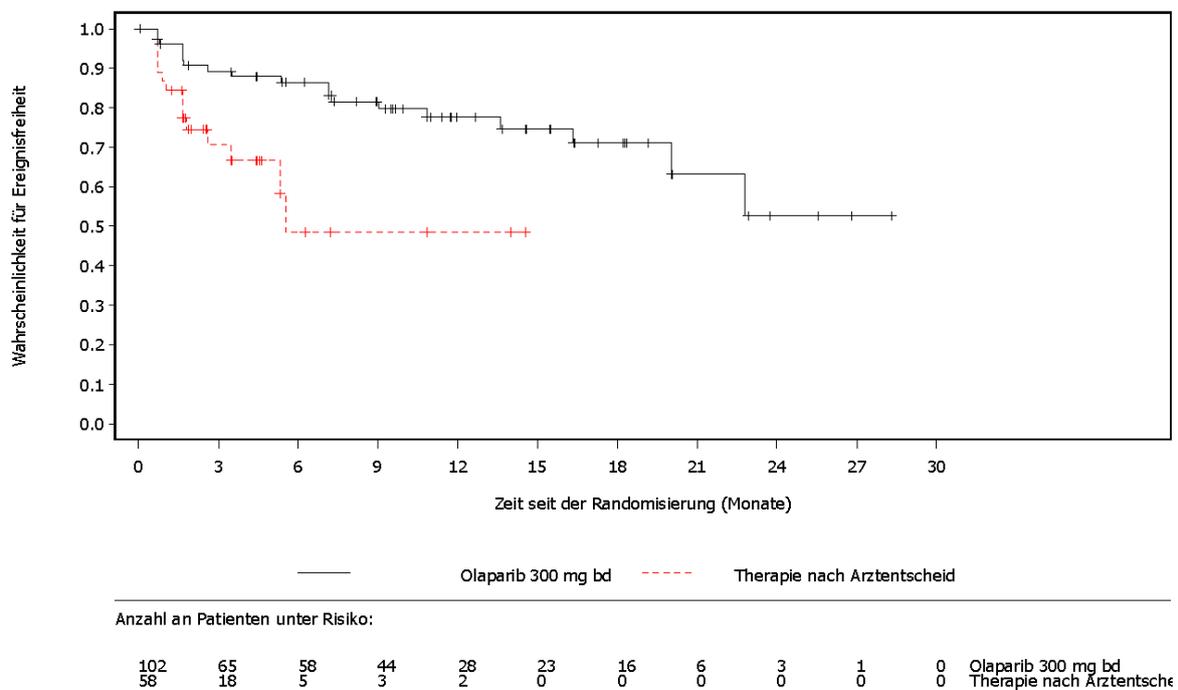


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzintensität (BPI-SF Items 3–6) (ergänzend dargestellt), erstmalige Verschlechterung um ≥ 2 Punkte

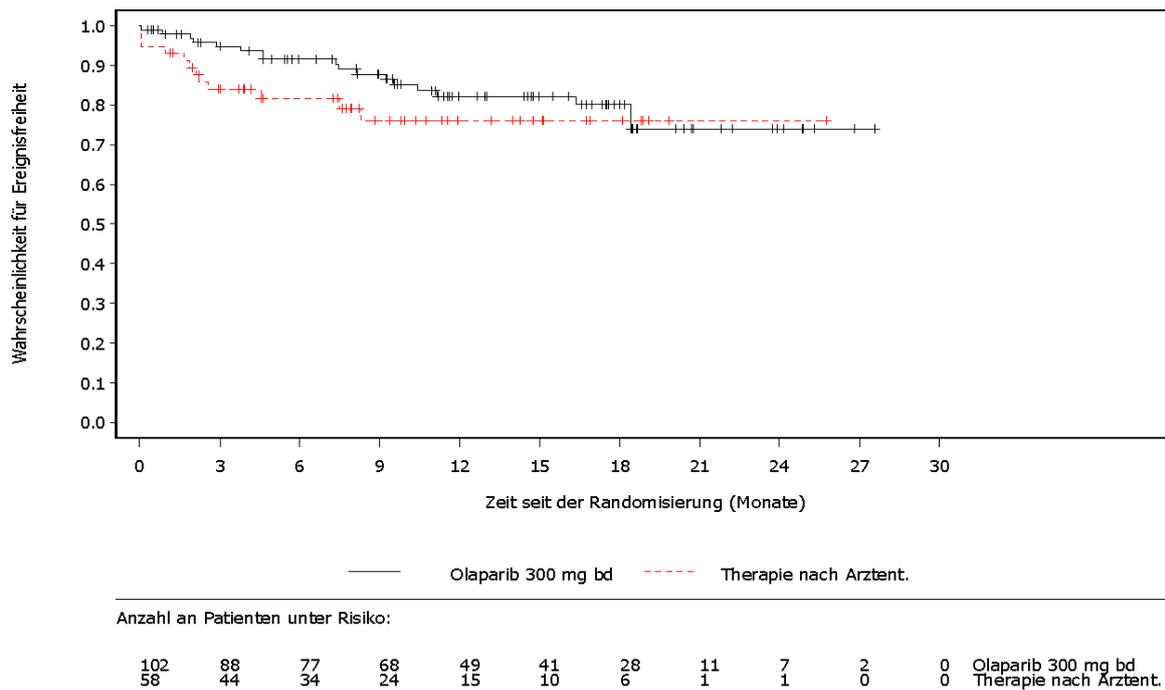


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse

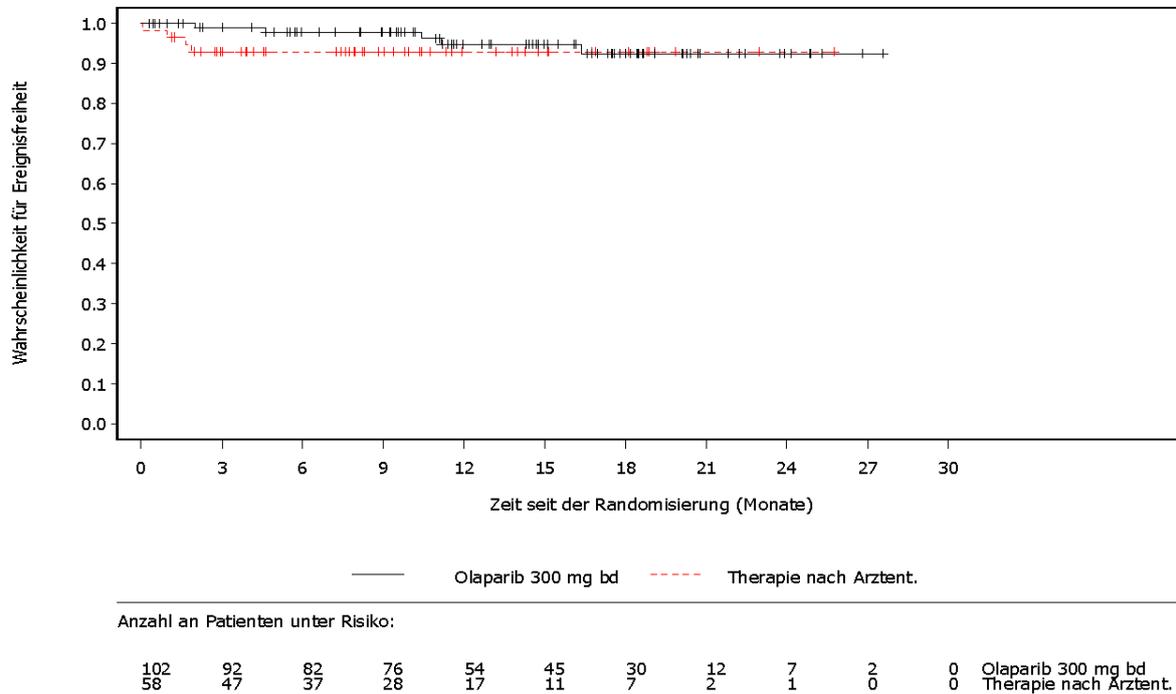


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt neue symptomatische, pathologische Knochenfrakturen

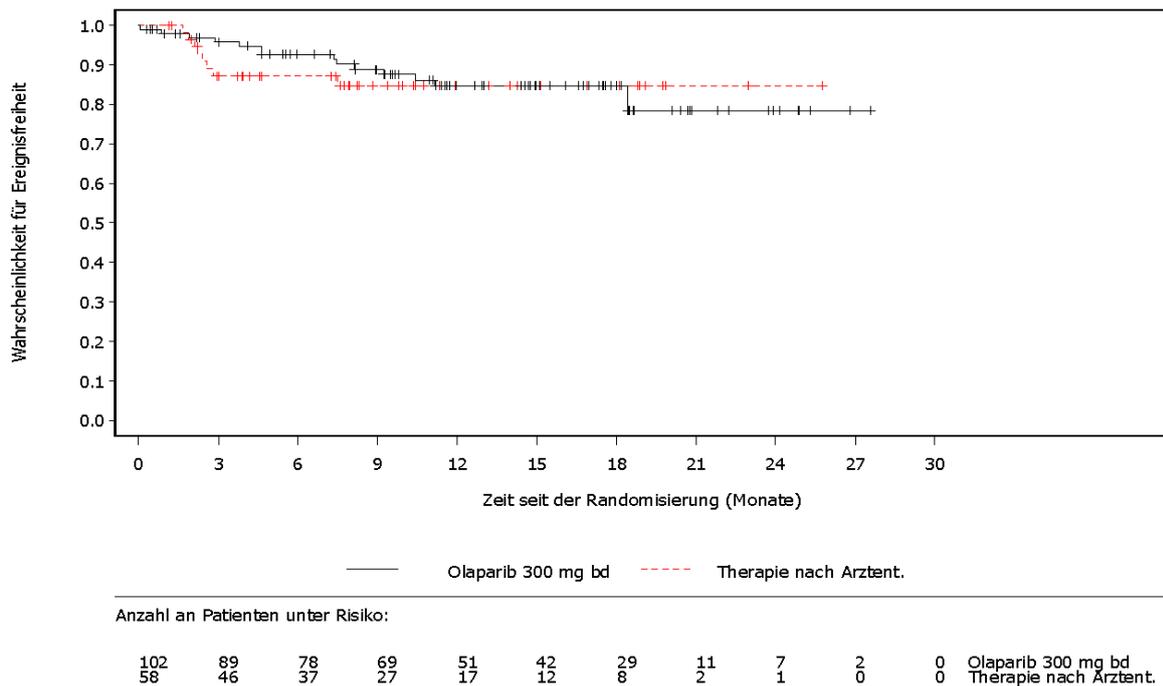


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Strahlentherapie zur Verhinderung oder Linderung skelettaler Symptome

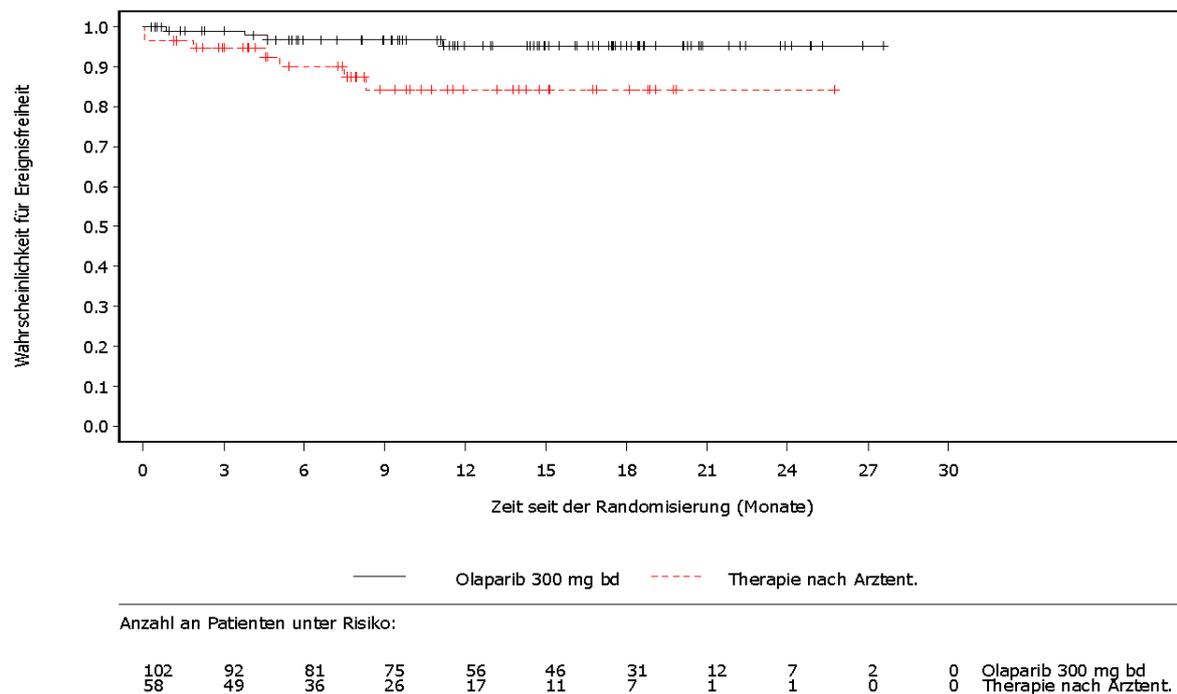


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Auftreten einer Rückenmarkskompression

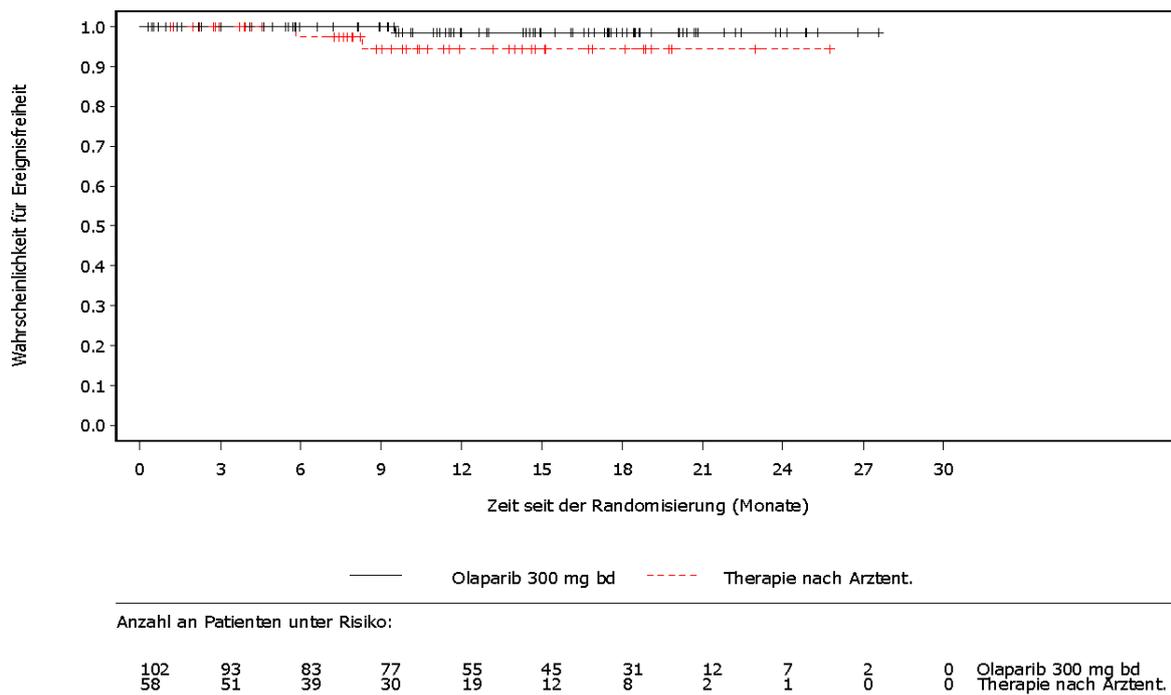


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt orthopädisch-chirurgischer Eingriff wegen Knochenmetastasen

B.3 – Nebenwirkungen

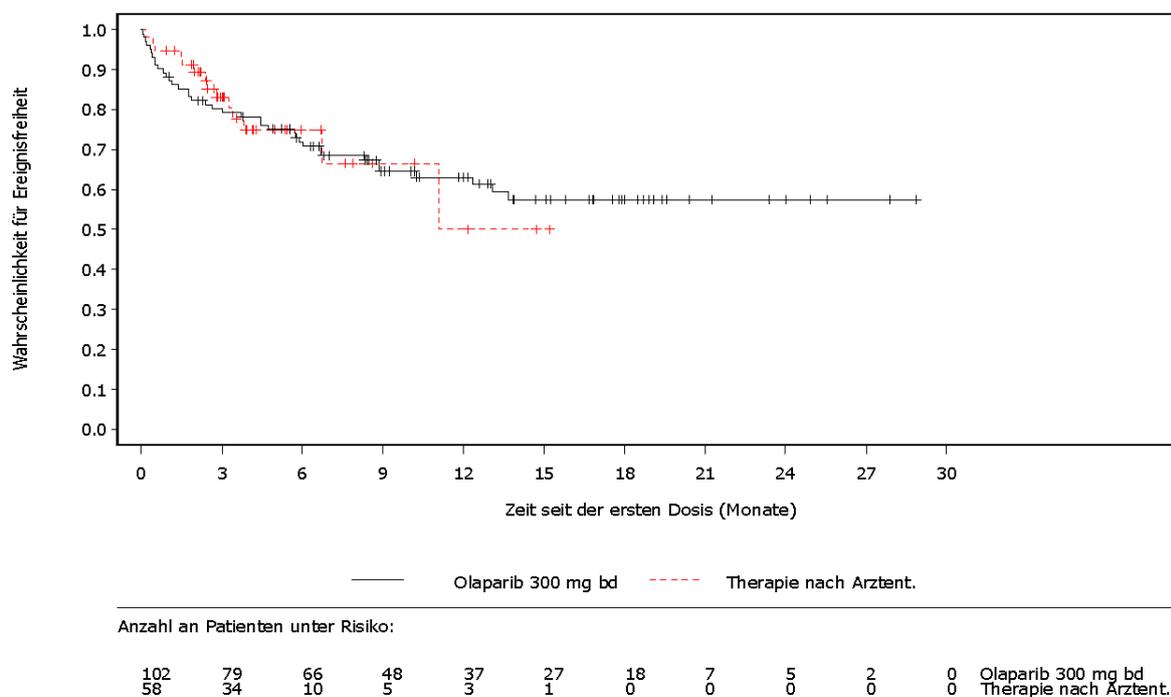


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs

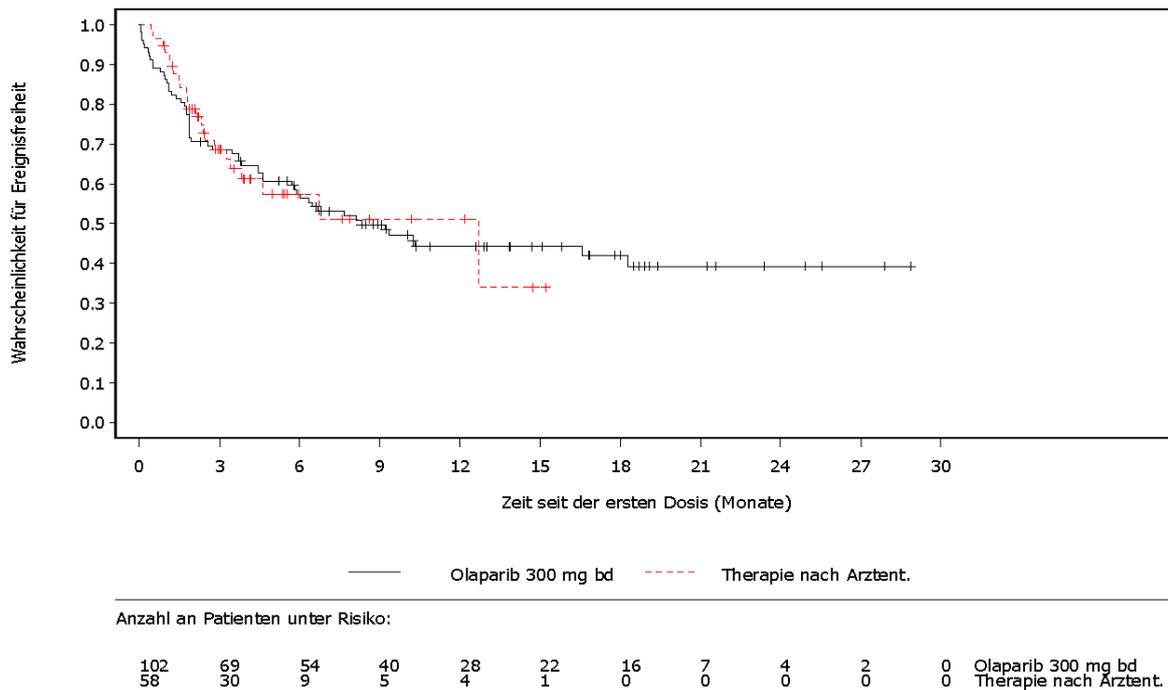


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3)

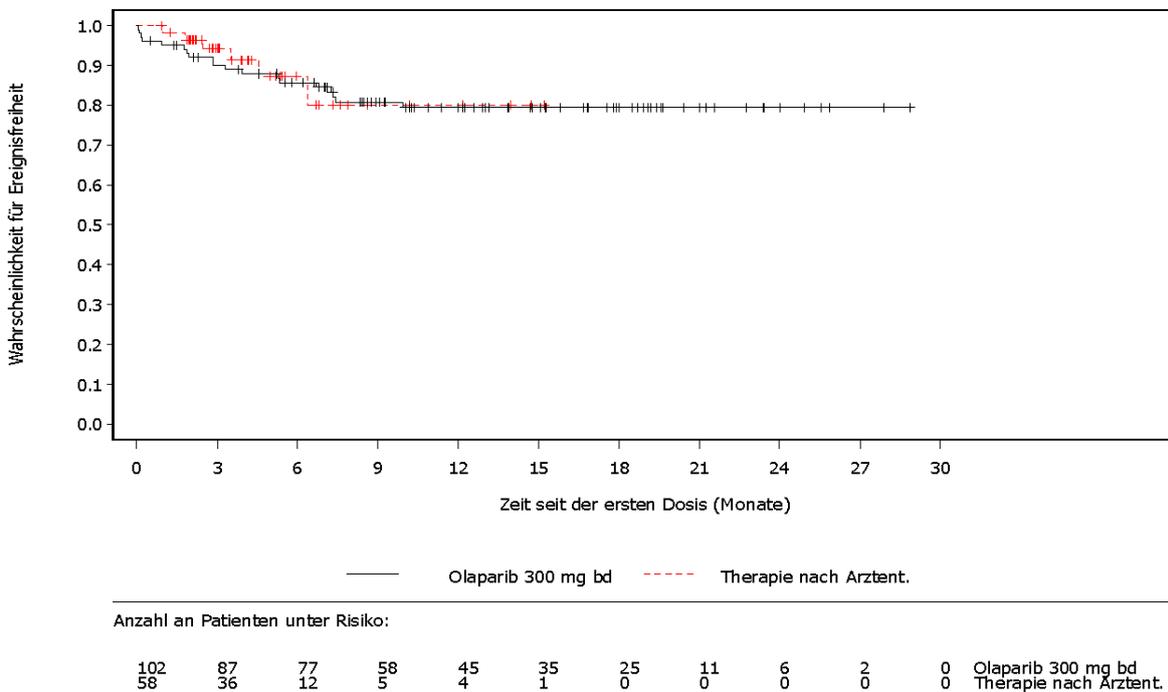


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs

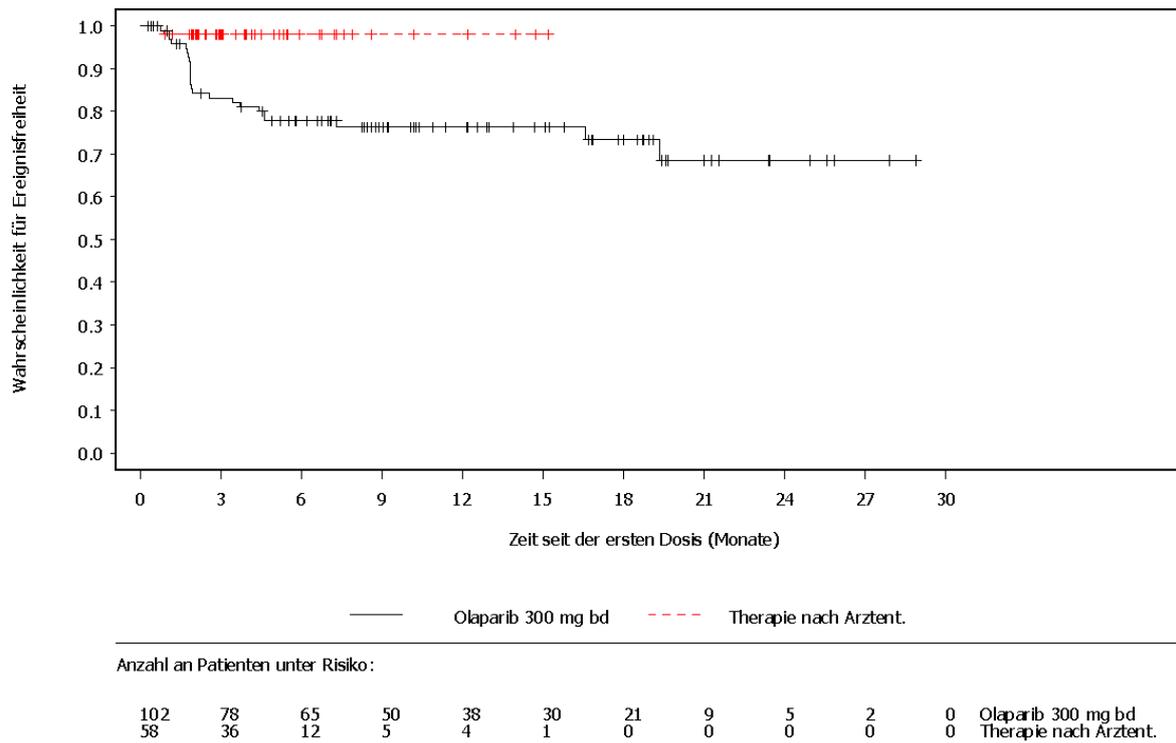


Abbildung 12; Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Anämie (PT, schwere UEs [operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3])

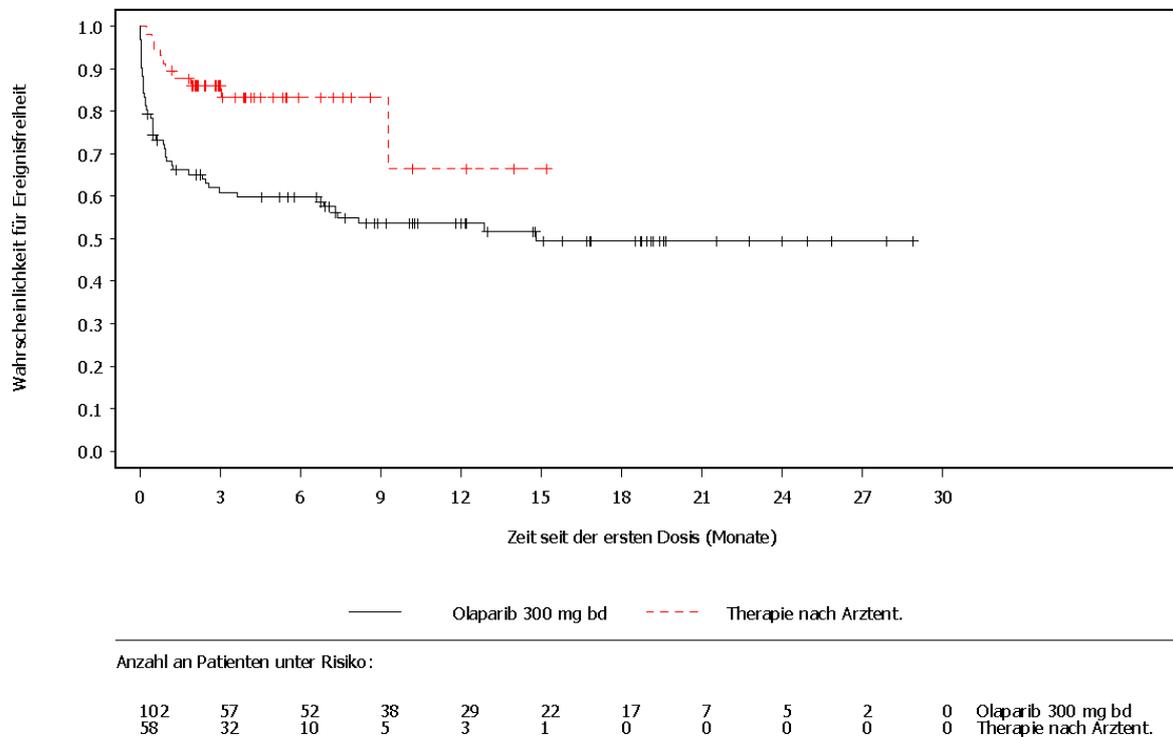


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit (PT, UEs)

Anhang C – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Leißner, Joachim	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Udo Ehrmann, Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?