



IQWiG-Berichte – Nr. 1109

Olaparib (Prostatakarzinom) –

Addendum zum Auftrag A20-106

Addendum

Auftrag: A21-51
Version: 1.0
Stand: 12.05.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Olaparib (Prostatakarzinom) – Addendum zum Auftrag A20-106

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

27.04.2021

Interne Auftragsnummer

A21-51

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Deborah Ingenhag-Reister
- 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	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Nachgereichte Daten zu patientenrelevanten Endpunkten.....	2
2.2 Ergebnisse	3
2.3 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	5
2.4 Zusammenfassung.....	7
3 Literatur	8

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + ADT vs. Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT	4
Tabelle 2: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Olaparib + ADT im Vergleich zu Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT	6
Tabelle 3: Olaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Androgendeprivationstherapie
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form
EPAR	European public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
mCRPC	metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
NHA	New hormonal Agent (neue hormonelle Substanz)
P	Prednison / Prednisolon
PRO-CTCAE	Patient-reported Outcome – Common Terminology Criteria for Adverse Events
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SAP	statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 27.04.2021 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A20-106 (Olaparib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung von Olaparib 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, wurde die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) PROfound herangezogen.

Nach der mündlichen Anhörung [2] hat der G-BA das IQWiG mit der Bewertung der folgenden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) mit seiner schriftlichen Stellungnahme [3] vorgelegten Daten beauftragt:

- Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF):
 - nachgereichte Daten zur Anzahl der zensierten, nicht berücksichtigten Patienten (BPI-SF Item 3)
 - neue Analysen unter Berücksichtigung aller Visiten für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Items 9a–g)
- Patient-reported Outcome – Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE): Überprüfung der bereits im Dossier vorgelegten Daten

Für das vorliegende Addendum war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 und den im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Unterlagen die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in das vorliegende Addendum aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Nachgereichte Daten zu patientenrelevanten Endpunkten

Bei der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie PROfound handelt es sich um eine RCT, in der Olaparib mit einer Therapie nach Wahl der Ärztin bzw. des Arztes unter Auswahl von Abirateron oder Enzalutamid verglichen wird. In beiden Studienarmen wurde zusätzlich die bestehende Androgendeprivationstherapie (ADT) fortgeführt. Abirateron wurde zusätzlich mit Prednison oder gegebenenfalls Prednisolon (P) kombiniert. Für die Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse der relevanten Teilpopulation der Patienten mit BRCA1/2-Mutation herangezogen. Eine detaillierte Beschreibung der Studie und der Ergebnisse ist der Dossierbewertung A20-106 zu entnehmen [1].

Für die Dossierbewertung A20-106 lagen diskrepante Auswertungen zum Gesamtüberleben in Modul 4 A des vom pU vorgelegten Dossiers verglichen mit dem European public Assessment Report (EPAR) vor [4,5]. Aus den vorhandenen Angaben in Modul 4 A und dem EPAR ging nicht hervor, warum sich diese unterscheiden. Für die Nutzenbewertung wurde die Auswertung aus dem EPAR herangezogen. In seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pU erläutert, warum sich die in Modul 4 A dargestellte Auswertung zum Gesamtüberleben von der im EPAR unterscheidet.

Weiterhin waren in Modul 4 A die Angaben zu einzelnen Auswertungen des BPI-SF unvollständig [4]. Für das Item 3 des BPI-SF (stärkster Schmerz) fehlten Angaben zum Anteil der Patienten mit fehlenden Werten zu Studienbeginn und mindestens 1 nachfolgenden Zeitpunkt. Diese Patienten wurden in der Ereigniszeitanalyse an Tag 1 zensiert und sind daher als nicht in der Analyse berücksichtigte Patienten anzusehen. Für die Items 9a–g (Beeinträchtigung durch Schmerz) des BPI-SF war wegen widersprüchlicher Angaben in Modul 4 A im Vergleich zum statistischen Analyseplan (SAP) unklar, ob Beobachtungen nur dann in der Auswertung berücksichtigt wurden, wenn zu der jeweiligen Visite $\geq 25\%$ der Patienten in beiden Behandlungsarmen Werte für die Veränderung zu Studienbeginn aufwiesen. Aus diesen und weiteren Gründen wie z. B. fehlende Verblindung wurden die Ergebnisse zum BPI-SF Item 3 und Items 9a–g als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt [1]. Der pU hat mit seiner schriftlichen Stellungnahme die fehlenden Angaben für Item 3 sowie weitere Analysen zu den Items 9a–g des BPI-SF nachgereicht [3,6].

Darüber hinaus hat der pU für den Endpunkt PRO-CTCAE in Modul 4 A keine Ergebnisse vorgelegt, obwohl dieser Endpunkt in der Studie PROfound erhoben wurde. Eine Begründung dafür liefert der pU in Modul 4 A nicht [4]. Mit seiner Stellungnahme begründet der pU, warum die Ergebnisse zum Endpunkt PRO-CTCAE aus seiner Sicht nicht verwertbar seien und verweist zu Details auf den Studienbericht in Modul 5 [7].

Gemäß dem Auftrag des G-BA werden im Folgenden die vom pU nachgereichten Daten zum BPI-SF sowie die im Modul 5 des Dossiers vorliegenden Auswertungen der PRO-CTCAE

bewertet. Zusätzlich erfolgt eine Bewertung der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben basierend auf der in Modul 4 A vorgelegten Auswertung.

2.2 Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pU erläutert, dass es sich bei der in Modul 4 A dargestellten Auswertung zum Gesamtüberleben um die für die Hauptanalyse vorgesehene prädefinierte Auswertung mit Adjustierung für die beiden Stratifizierungsfaktoren der Studie handelt, während die Auswertung im EPAR auf Subgruppenanalysen basiert, bei denen keine solche Adjustierung stattfand. Für die Nutzenbewertung sind die adjustierten Auswertungen relevant. Gemäß den Angaben in Modul 4 A liegt die Schätzung für das Hazard Ratio (HR) zum Datenschnitt vom 20.03.2020 bei 0,60 und das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall (KI) bei [0,40; 0,91]. Abweichend von der Dossierbewertung A20-106 ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib gegenüber einer patientenindividuellen Therapie (Abirateron oder Enzalutamid) von beträchtlichem statt geringem Ausmaß.

Morbidität

Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)

Den vom pU nachgereichten Daten ist zu entnehmen, dass der Anteil an Patienten, die zu Tag 1 zensiert wurden, weil entweder kein Wert zu Studienbeginn und / oder kein Folgewert vorlag, im Interventionsarm 25,5 % und im Vergleichsarm 22,4 % beträgt. Aufgrund des hohen Anteils an Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden, werden die Ergebnisse zu diesem Endpunkt weiterhin mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet. Davon abgesehen ist übereinstimmend mit der Dossierbewertung A20-106 auch wegen der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

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

Mit seiner Stellungnahme hat der pU klargestellt, dass in den in Modul 4 A vorgelegten Auswertungen zum Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz nur diejenigen Beobachtungen berücksichtigt wurden, wenn zu der jeweiligen Visite ≥ 25 % der Patienten in beiden Behandlungsarmen Werte für die Veränderung zu Studienbeginn aufwiesen. Mit seiner Stellungnahme hat der pU Auswertungen nachgereicht, in denen seiner Angabe nach alle Visiten berücksichtigt werden. Diese sind für die Nutzenbewertung relevant und in Tabelle 1 dargestellt.

Auch für die nachgereichten Auswertungen wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als hoch bewertet. Grund dafür sind die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und der hohe Anteil an Patienten, die nicht in die Auswertung eingegangen sind (Intervention: 25,5 % vs. Kontrolle: 22,4 %).

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität, 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 ^c
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zum Auswer- tungs- zeitpunkt ^b MW (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zum Auswer- tungs- zeitpunkt ^b MW (SE)	
PROfound							
Morbidität							
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g) ^d	76	1,68 (2,18)	–0,05 (0,12)	45	1,79 (2,15)	1,13 (0,24)	–1,18 [–1,72; –0,65]; < 0,001 Hedges' g: –0,91 [–1,30; –0,52]
a. Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden							
b. 2. Datenschnitt: 20.03.2020							
c. Effekt, KI und p-Wert: gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM), zusätzlich adjustiert nach Werten zu Studienbeginn und den Stratifizierungsfaktoren vorherige Taxanbehandlung (ja / nein) und messbare Erkrankung zu Studienbeginn (ja / nein)							
d. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention – Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.							
ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; 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							

Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Items 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. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von –0,2 bis 0,2. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt übereinstimmend mit der Dossierbewertung A20-106 ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib gegenüber einer patientenindividuellen Therapie (Abirateron oder Enzalutamid) von nicht quantifizierbarem Ausmaß.

Nebenwirkungen

PRO-CTCAE

Der pU hat in Modul 4 A des Dossiers keine Ergebnisse zum Endpunkt PRO-CTCAE vorgelegt, obwohl dieses Instrument in der Studie PROfound erhoben wurde. Er begründet dies in seiner Stellungnahme damit, dass das Instrument nur in Ländern erhoben worden sei, in denen eine Übersetzung in der Landessprache vorlag. Aufgrund dessen sei das Instrument bei weniger als der Hälfte der Studienpopulation erhoben worden. Der pU bezieht sich auf die

Methodik des IQWiG, nach der Ergebnisse nicht verwertbar seien, wenn weniger als 70 % der Patienten in die Auswertung eingehen.

Diese Argumentation ist nicht sachgerecht. Die in den allgemeinen Methoden des IQWiG beschriebene Methodik [8] bezieht sich auf die Situation, wenn Patientinnen und Patienten aus informativen Gründen nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, beispielsweise, weil sie die Studie abgebrochen haben. Dann ist davon auszugehen, dass die Patientinnen und Patienten nicht zufällig in der Auswertung fehlen. Im vorliegenden Fall wurde das Instrument PRO-CTCAE in der Studie PROfound bei einem Teil der Patienten überhaupt nicht erhoben, weil in dem entsprechenden Land keine Übersetzung vorlag. Die Ursache, die das Fehlen der Werte bewirkt, ist damit unabhängig von den eigentlichen fehlenden Werten; für beobachtete und nicht beobachtete Patienten ist von denselben Verteilungen der Ereignisse auszugehen. Damit ergibt sich kein hohes Verzerrungspotenzial. Aus diesem Grund ist der Anteil der in die Auswertung eingehenden Patienten in diesem Fall auf diejenigen Patienten zu beziehen, die in Ländern randomisiert wurden, für die eine Übersetzung in der jeweiligen Landessprache vorliegt. Bezogen auf diese lag der Anteil in der Gesamtpopulation der Studie PROfound bei ca. 72 %. Somit wären die Auswertungen der PRO-CTCAE grundsätzlich verwertbar.

Für den Endpunkt PRO-CTCAE finden sich im Studienbericht [7] jedoch lediglich deskriptive Angaben, die sich zudem auf die gesamte Studienpopulation beziehen. Angaben zur relevanten Teilpopulation der Patienten mit BRCA1/2-Mutation liegen nicht vor.

Für die Nutzenbewertung liegen daher weiterhin keine verwertbaren Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.

2.3 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 2 fasst die Resultate der Dossierbewertung [1] und des Addendums zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 2: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Olaparib + ADT im Vergleich zu Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT

Positive Effekte ^a	Negative Effekte ^a
Mortalität ▪ Gesamtüberleben: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Auftreten einer Rückenmarkskompression: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	–
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Schmerz ▫ 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 ▪ Anämie (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Übelkeit (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
a. Änderungen im Vergleich zur Dossierbewertung A20-106 sind fett markiert. BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; UE: unerwünschtes Ereignis	

Abweichend zu der Dossierbewertung A20-106 liegt für das Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor. Die weiteren positiven und negativen Effekte haben sich gegenüber der Dossierbewertung A20-106 nicht geändert: 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 beträchtlichen Zusatznutzen von Olaparib gegenüber einer patientenindividuellen Therapie (Abirateron oder Enzalutamid).

2.4 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Olaparib aus der Dossierbewertung A20-106.

Die nachfolgende Tabelle 3 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Olaparib unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A20-106 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 3: Olaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^b
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 ^{c, d}	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 beträchtlichen 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. Änderungen im Vergleich zur Dossierbewertung A20-106 sind fett markiert. c. 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. d. 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.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; mCRPC: metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom; NHA: neue hormonelle Substanz</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Olaparib (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 15.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-106_olaparib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Wirkstoff Olaparib: mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses; stenografisches Wortprotokoll [online]. 2021 [Zugriff: 04.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-627/2021-04-27_%20Wortprotokoll_Olaparib_D-615.pdf.
3. AstraZeneca. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1075: Olaparib (Prostatakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/627/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. AstraZeneca. Olaparib (Lynparza); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 16.03.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/627/#dossier>.
5. 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.
6. AstraZeneca. Olaparib (Prostatakarzinom): zusätzliche Analysen zu der Studie PROfound im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum IQWiG-Bericht Nr. 1075 [unveröffentlicht]. 2021.
7. 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 (PROfound): study D081DC00007; clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.