

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Olaparib (Lynparza®)

AstraZeneca GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 13.01.2023

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 1 Modul 1 – allgemeine Informationen..... | 7 |
| 1.1 Administrative Informationen | 7 |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 8 |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels..... | 9 |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie | 11 |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen | 12 |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht | 20 |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung..... | 23 |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 24 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen | 7 |
| Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels | 7 |
| Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 8 |
| Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 9 |
| Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 10 |
| Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 11 |
| Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet) | 14 |
| Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Studie PROpel sowie Ausmaß des Zusatznutzens | 15 |
| Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) | 22 |
| Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet) | 22 |
| Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) | 23 |
| Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) | 23 |

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| AB | Aktiebolag (Aktiengesellschaft) |
| ADT | Androgendeprivationstherapie |
| AML | Akute myeloische Leukämie |
| AR | Androgenrezeptor |
| ASK | Arzneistoffkatalog |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| BPI-SF | Brief Pain Inventory-Short Form |
| BRCA1, BRCA2 | Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene) 1, 2 |
| bzw. | Beziehungsweise |
| CRPC | Kastrationsresistentes Prostatakarzinom (Castration-Resistant Prostate Cancer) |
| CSR | Clinical Study Report |
| CTCAE | Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria of Adverse Events) |
| CYP | Cytochrom P450 Gruppe, z. B. CYP1A2, CYP3A |
| DCO | Datenschnitt (Data Cut-Off) |
| d. h. | Das heißt |
| EQ-5D | European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions |
| FACT-P | Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate Cancer |
| FAS | Full Analysis Set |
| FIGO | Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| ggf. | Gegebenenfalls |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| GM | German Modification |
| GmbH | Gesellschaft mit beschränkter Haftung |
| HER2 | Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Human Epidermal Growth Factor Receptor) 2 |
| HR | Hazard Ratio |
| HR | Hormonrezeptor |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| HRD | Homologe Rekombinationsdefizienz |
| ICD | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme) |
| ID | Identifikationsnummer |
| inkl. | Inklusive |
| KI | Konfidenzintervall |
| M | Metastase |
| mCRPC | Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer) |
| MDS | Myelodysplastisches Syndrom |
| mg | Milligramm |
| mHSPC | Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer) |
| N | Lymphknoten (Node) |
| NE | Nicht abschätzbar (Not Estimable) |
| NHA | Neue hormonelle Substanz (New Hormonal Agent) |
| nmCRPC | Nicht metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer) |
| OS | Gesamtüberleben (Overall Survival) |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| rPFS | Radiologisches progressionsfreies Überleben (radiological Progression-Free Survival) |
| SAS | Safety Analysis Set |
| SE | Schweden |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SSRE | Symptomatische skelettbezogene Komplikation (Symptomatic Skeletal-Related Event) |
| SUE | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| TNM | Tumor-Lymphknoten-Metastasen (Tumour-Node-Metastasis) |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| UICC | Internationalen Vereinigung gegen Krebs (Union for International Cancer Control) |
| VAS | Visuelle Analogskala |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--------------------------------|
| z. B. | Zum Beispiel |
| zVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

| | |
|---|--------------------------------|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | AstraZeneca GmbH |
| Anschrift: | Friesenweg 26 22763 Hamburg |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

| | |
|---|----------------------------------|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | AstraZeneca AB |
| Anschrift: | SE-151 85 Södertälje Schweden |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|---|--|
| Wirkstoff: | Olaparib |
| Handelsname: | Lynparza® 100 mg bzw. 150 mg Filmtabletten |
| ATC-Code: | L01XK01 |
| Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer | 35642 |
| Pharmazentralnummer (PZN) | 13704300 13704317 |
| ICD-10-GM-Code | C61 |
| Alpha-ID | I86600, I67972, I84534, I127421, I116424, I21705, I21713, I21711, I21708, I21573, I21706, I21707, I21710, I21721, I21709, I21712 |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier ^a |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|
| Lynparza wird angewendet in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist (siehe Abschnitt 5.1) ^b . | 16.12.2022 | A |
| a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Der Wortlaut von Abschnitt 5.1 kann der Fachinformation von Olaparib (Lynparza®) entnommen werden. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | |

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|--|--|
| Lynparza® wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell). | 08.05.2018 |
| Lynparza® wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, die Patienten waren für diese Behandlungen nicht geeignet (siehe Abschnitt 5.1) ^a . Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Mammakarzinom sollten außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen oder für eine endokrine Therapie nicht geeignet sein. | 08.04.2019 |
| Lynparza® wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben. | 12.06.2019 |
| Lynparza® wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas haben und deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen Platin-haltigen Behandlung im Rahmen einer Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war. | 03.07.2020 |
| Lynparza® wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist. | 03.11.2020 |
| Lynparza® in Kombination mit Bevacizumab wird angewendet für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität (siehe Abschnitt 5.1) ^a . | 03.11.2020 |
| Lynparza® wird angewendet als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko haben und zuvor mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1) ^a . | 02.08.2022 |
| a: Der Wortlaut der Abschnitte 4.2 und 5.1 kann der Fachinformation von Olaparib (Lynparza®) entnommen werden. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b |
|---|---|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Erwachsene Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist | Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^c : <u>Abirateron (in Kombination mit Prednison oder Prednisolon),</u> Enzalutamid |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. c: Dargestellt ist die zVT aus dem Beratungsgespräch vom 30.03.2022. Docetaxel wird hier nicht aufgeführt, da chemotherapeutische Optionen gemäß dem im zugelassenen Anwendungsgebiet beschriebenen Patientenkollektiv ausscheiden. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | |

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

Es fanden zwei Beratungsgespräche mit dem G-BA statt (30.03.2022/28.09.2022, Beratungsanforderungen 2022-B-013/2022-B-190). Unter Berücksichtigung der Beratungsgespräche mit dem G-BA, aktueller Leitlinienempfehlungen, vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren sowie des jeweiligen Zulassungsstatus der einzelnen Wirkstoffe wird folgende Therapie als sachgerechte zVT für das Anwendungsgebiet laut Fachinformation erachtet:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Im Rahmen einer klinischen Studie werden folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet:

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es wird davon ausgegangen, dass eine bestehende konventionelle ADT fortgeführt wird, sofern Patienten keine beidseitige Orchiektomie erhalten haben. Die in der Zulassungsstudie PROpel verwendete Vergleichstherapie **Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon** wird im vorliegenden Dossier zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Daten der randomisierten, kontrollierten, doppelt-verblindeten Phase-III-Studie PROpel, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Olaparib+Abirateron im Vergleich zu Placebo+Abirateron untersucht wurden. Maßgeblich für die Nutzenbewertung ist der zweite Datenschnitt vom 14.03.2022.

Aufgrund des Stellenwerts der Krankheitssymptomatik in Leitlinienempfehlungen, der klinischen Praxis sowie insbesondere der spezifischen Zulassung von Abirateron werden neben Analysen für die Gesamtpopulation auch Analysen für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung herangezogen.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben lag ein numerischer Vorteil für den Olaparib+Abirateron-Arm gegenüber dem Kontrollarm vor (37,1% versus 43,1% der Patienten verstorben). Der Unterschied zwischen den Studienarmen war nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,83 [0,66; 1,03]; p=0,1126).

Für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil (HR [95%-KI]: 0,73 [0,54; 0,97]; p=0,0314). Das Risiko, im Beobachtungszeitraum zu versterben, war unter Olaparib+Abirateron um 27% reduziert.

Morbidität

Radiologisches progressionsfreies Überleben

Die Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod konnte unter Olaparib+Abirateron im Vergleich zu Placebo+Abirateron statistisch signifikant verlängert werden (mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: 25,0 Monate versus 16,4 Monate). Das Risiko für ein Ereignis war im Olaparib+Abirateron-Arm um 33% reduziert (HR [95%-KI]: 0,67 [0,56; 0,81]; $p < 0,0001$).

Für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil (HR [95%-KI]: 0,62 [0,49; 0,78]; $p < 0,0001$). Das Risiko für ein Ereignis war im Olaparib+Abirateron-Arm um 38% reduziert.

Symptomatische skelettbezogene Komplikation

Für die Gesamtpopulation zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Endpunkt SSRE inklusive der Einzelkomponenten (SSRE: HR [95%-KI]: 0,76 [0,50; 1,16]; $p = 0,2126$). Für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung konnte das Risiko für die Einzelkomponente Strahlentherapie wegen skelettaler Symptome unter Olaparib+Abirateron statistisch signifikant um 50% gesenkt werden (HR [95%-KI]: 0,50 [0,25; 0,96]; $p = 0,0378$).

Zeit bis zur ersten Chemotherapie

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Chemotherapie zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib+Abirateron (HR [95%-KI]: 0,70 [0,55; 0,87]; $p = 0,0024$). Für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil (HR [95%-KI]: 0,65 [0,49; 0,87]; $p = 0,0035$).

BPI-SF und EQ-5D VAS

Für die Endpunkte BPI-SF und EQ-5D VAS lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des FACT-P-Gesamtscores, lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor.

Sicherheit

In der Gesamtpopulation lagen für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (HR [95%-KI]: 1,32 [1,08; 1,62]; $p = 0,0079$), SUE (HR [95%-KI]: 1,28 [1,004; 1,63]; $p = 0,0467$) sowie Therapieabbrüche aufgrund von UE (HR [95%-KI]: 1,52 [1,03; 2,27]; $p = 0,0340$) statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Olaparib+Abirateron vor. Für UE von besonderem klinischen Interesse wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung lagen für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (HR [95%-KI]: 1,29 [1,01; 1,66]; $p=0,0429$) sowie Therapieabbrüche aufgrund von UE (HR [95%-KI]: 1,60 [1,01; 2,55]; $p=0,0440$) ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Olaparib+Abirateron vor. Für SUE sowie UE von besonderem klinischen Interesse wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

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

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

| Anwendungsgebiet | | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b |
|---|---|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Erwachsene Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist | Ja |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | |

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Studie PROpel sowie Ausmaß des Zusatznutzens

| Nutzendimension/ Endpunkt | Olaparib+ Abirateron | | Placebo+ Abirateron | | Olaparib+ Abirateron vs. Placebo+ Abirateron | Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatz- nutzens | |
|---|--|--------------------|-------------------------|--------------------|---|--|--|
| | n/N ^a (%) | Median (Monate) | n/N ^a (%) | Median (Monate) | Effekt- schätzer [95%-KI]; p-Wert | | |
| PROpel | | | | | | | |
| Mortalität | | | | | | | |
| Gesamtüberleben (OS) | | | | | | | |
| <i>Gesamtpopulation</i> | 148/399 (37,1) | NE | 171/397 (43,1) | NE | 0,83 [0,66; 1,03] 0,1126 | Zusatznutzen nicht belegt | |
| <i>Asymptomatische/ mild symptoma- tische Patienten^b</i> | 77/266 (28,9) | NE | 111/294 (37,8) | NE | 0,73 [0,54; 0,97] 0,0314 | Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen | |
| Morbidität | | | | | | | |
| Radiologisches progressionsfreies Überleben (rPFS) | | | | | | | |
| <i>Gesamtpopulation</i> | 199/399 (49,9) | 25,0 | 258/397 (65,0) | 16,4 | 0,67 [0,56; 0,81] <0,0001 | Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen | |
| <i>Asymptomatische/ mild symptoma- tische Patienten^b</i> | 119/266 (44,7) | 29,1 | 185/294 (62,9) | 19,1 | 0,62 [0,49; 0,78] <0,0001 | | |
| Symptomatische skelettbezogene Komplikation (SSRE) | | | | | | | |
| <i>Gesamtpopulation</i> | Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede | | | | | | |
| <i>Asymptomatische/ mild symptoma- tische Patienten^b</i> | Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede | | | | | | |
| SSRE: Zeit bis zur ersten Strahlentherapie | | | | | | | |
| <i>Gesamtpopulation</i> | Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede | | | | | | |
| <i>Asymptomatische/ mild symptoma- tische Patienten^b</i> | 13/266 (4,9) | NE | 25/294 (8,5) | NE | 0,50 [0,25; 0,96] 0,0378 | | |
| Zeit bis zur ersten Chemotherapie ^c | | | | | | | |
| <i>Gesamtpopulation</i> | 133/301 (44,2) | NE | 167/296 (56,4) | 23,8 | 0,70 [0,55; 0,87] 0,0024 | | |
| <i>Asymptomatische/ mild symptoma- tische Patienten^b</i> | 79/212 (37,3) | NE | 109/212 (51,4) | 26,4 | 0,65 [0,49; 0,87] 0,0035 | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Nutzendimension/ Endpunkt | Olaparib+ Abirateron | | Placebo+ Abirateron | | Olaparib+ Abirateron vs. Placebo+ Abirateron | Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatz- nutzens | |
|---|--|--------------------|-------------------------|--------------------|---|--|--|
| | n/N ^a (%) | Median (Monate) | n/N ^a (%) | Median (Monate) | Effekt- schätzer [95%-KI]; p-Wert | | |
| BPI-SF | | | | | | | |
| <i>Gesamtpopulation</i> | Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede | | | | | Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen | |
| <i>Asymptomatische/ mild symptoma- tische Patienten^b</i> | | | | | | | |
| EQ-5D VAS | | | | | | | |
| <i>Gesamtpopulation</i> | Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede | | | | | | |
| <i>Asymptomatische/ mild symptoma- tische Patienten^b</i> | | | | | | | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | | | |
| FACT-P | | | | | | | |
| <i>Gesamtpopulation</i> | Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede | | | | | Zusatznutzen nicht belegt | |
| <i>Asymptomatische/ mild symptoma- tische Patienten^b</i> | | | | | | | |
| Sicherheit^d | | | | | | | |
| Jegliche unerwünschte Ereignisse (UE) | | | | | | | |
| <i>Gesamtpopulation</i> | 389/398 (97,7) | 0,5 | 378/396 (95,5) | 1,0 | 1,32 [1,14; 1,52] 0,0002 | Zusatznutzen nicht belegt | |
| <i>Asymptomatische/ mild symptoma- tische Patienten^b</i> | 258/266 (97,0) | 0,7 | 277/294 (94,2) | 1,1 | 1,30 [1,09; 1,54] 0,0029 | | |
| Jegliche schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) | | | | | | | |
| <i>Gesamtpopulation</i> | 210/398 (52,8) | 19,8 | 160/396 (40,4) | 27,8 | 1,32 [1,08; 1,62] 0,0079 | | |
| <i>Asymptomatische/ mild symptoma- tische Patienten^b</i> | 137/266 (51,5) | 22,4 | 115/294 (39,1) | NE | 1,29 [1,01; 1,66] 0,0429 | | |
| Jegliche schwerwiegende UE (SUE) | | | | | | | |
| <i>Gesamtpopulation</i> | 154/398 (38,7) | 31,9 | 117/396 (29,5) | NE | 1,28 [1,004; 1,63] 0,0467 | | |
| <i>Asymptomatische/ mild symptoma- tische Patienten^b</i> | Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede | | | | | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Nutzendimension/ Endpunkt | Olaparib+ Abirateron | | Placebo+ Abirateron | | Olaparib+ Abirateron vs. Placebo+ Abirateron | Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatz- nutzens | |
|---|--|--------------------|-------------------------|--------------------|---|--|--|
| | n/N ^a (%) | Median (Monate) | n/N ^a (%) | Median (Monate) | Effekt- schätzer [95%-KI]; p-Wert | | |
| Therapieabbrüche aufgrund von UE | | | | | | | |
| <i>Gesamtpopulation</i> | 65/398 (16,3) | NE | 41/396 (10,4) | NE | 1,52 [1,03; 2,27] 0,0340 | Zusatznutzen nicht belegt | |
| <i>Asymptomatische/ mild symptoma- tische Patienten^b</i> | 46/266 (17,3) | NE | 30/294 (10,2) | NE | 1,60 [1,01; 2,55] 0,0440 | | |
| UE von besonderem klinischen Interesse | | | | | | | |
| <i>Gesamtpopulation</i> | Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede | | | | | | |
| <i>Asymptomatische/ mild symptoma- tische Patienten^b</i> | | | | | | | |
| Datenquelle: Zusatzanalysen zur Studie PROpel (2022), CSR (28.06.2022). Datenschnitt DCO2: 14.03.2022. FAS/SAS (Gesamtpopulation) bzw. Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung. a: Anzahl analysierter Patienten. b: Als Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung gelten Patienten, die zu Baseline einen Wert im BPI-SF Frage 3 (schlimmster Schmerz) von <4 aufwiesen und keine Opiate einnahmen. c: Analyse auf der Grundlage von Patienten ohne Chemotherapie für frühere Krankheitsstadien ihres Prostatakarzinoms. d: In den Analysen wurden alle unerwünschten Ereignisse berücksichtigt, die während der Behandlung mit der Studienmedikation und innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation berichtet wurden. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | | |

Die randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie PROpel weist ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Die angewandten Erhebungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind validiert und akzeptiert. Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens liegen valide und konsistente Ergebnisse vor. Auf Basis der Studie PROpel lässt sich ein **Hinweis** auf einen Zusatznutzen ableiten.

Mortalität

Das mCRPC hat insgesamt eine schlechte Überlebensprognose und die Patienten befinden sich in einer palliativen Therapiesituation. Für die Nutzendimension Mortalität ist der **Zusatznutzen** gegenüber der zVT in der Gesamtpopulation **nicht belegt**.

Für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung wurde unter Olaparib+Abirateron eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberleben erreicht. Es ergibt sich in der Nutzendimension Mortalität ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** gegenüber der zVT.

Morbidität

Eines der Haupttherapieziele bei einer unheilbaren Erkrankung wie dem mCRPC ist das Hinauszögern eines weiteren Fortschreitens der Erkrankung und der damit assoziierten patientenrelevanten Folgen. Patienten in der Gesamtpopulation sowie Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung profitieren unter der Behandlung mit Olaparib+Abirateron von einem verringerten Risiko, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben.

Die Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie steht im direkten Zusammenhang mit der vorangegangenen Krankheitsprogression. Darüber hinaus ist die Gabe einer Chemotherapie mit erheblichen Nebenwirkungen assoziiert, welche die Lebensqualität der Patienten spürbar beeinflussen und welche aufgrund von möglichen lebensbedrohlichen Toxizitäten einer Überwachung bedarf. Der Vorteil im Endpunkt Zeit bis zur ersten Chemotherapie spiegelt den positiven Therapieeffekt von Olaparib+Abirateron wider.

Knochenmetastasen treten bei 70-90% der mCRPC-Patienten auf und können zu skelettalen Komplikationen führen. Die Vermeidung derartiger Komplikationen (Einzelkomponenten des Endpunkts Zeit bis zum SSRE) stellt einen patientenrelevanten Nutzen dar. Im Endpunkt SSRE lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor. Für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung lag für die Einzelkomponente Zeit bis zur ersten Strahlentherapie ein signifikanter Vorteil durch Olaparib+Abirateron vor.

Für die Fragebögen BPI-SF bzw. EQ-5D VAS zur Erhebung von Schmerzen und deren Auswirkungen auf den Lebensalltag bzw. des allgemeinen Gesundheitszustandes zeigten sich keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Der zwischen den Studienarmen vergleichbare Gesundheitszustand der Patienten ist positiv zu bewerten, da es trotz Behandlung mit zwei zielgerichteten Wirkstoffen zu keinerlei Verschlechterung der Symptomatik kommt.

Für die Nutzendimension Morbidität lässt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT ableiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der palliativen Behandlungssituation, in der sich die mCRPC-Patienten befinden, ist der möglichst lange Erhalt der Lebensqualität ein wichtiges Therapieziel. Für den Gesamtscore des FACT-P-Fragebogens zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor. Unter Olaparib+Abirateron konnte die gesundheitsbezogene Lebensqualität in beiden Studienarmen aufrechterhalten werden.

Für die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität ist der **Zusatznutzen** gegenüber der zVT **nicht belegt**.

Sicherheit

Es traten im Allgemeinen die für Olaparib erwarteten Nebenwirkungen mit erhöhtem Risiko auf. Aufgrund des Placebo-kontrollierten Studiendesigns sind diese Nachteile jedoch zu erwarten und zeigten sich in den Gesamtraten schwerer UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, jeweils nur mit einem geringen Ausmaß.

Für die Nutzendimension Sicherheit ist somit der **Zusatznutzen** gegenüber der zVT **nicht belegt**.

Gesamtbetrachtung des Zusatznutzens

In der Gesamtschau der positiven Wirksamkeitsergebnisse und der gleichbleibenden gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie unter Berücksichtigung des gut handhabbaren Sicherheitsprofils lässt sich eine nachhaltige und deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Olaparib+Abirateron feststellen. Für die gesamte Zielpopulation liegt ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT vor.

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

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

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

Die Zielpopulation von Olaparib und Abirateron plus Prednison oder Prednisolon umfasst erwachsene Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. Die Patienten befinden sich im UICC-Stadium IV mit einem M1- und/oder N1-Status, der gemäß TNM-Klassifikation das Vorliegen von Metastasen kennzeichnet. Neben Metastasen ist eine Kastrationsresistenz des Tumors kennzeichnend für das mCRPC.

Das Prostatakarzinom stellt die häufigste Krebserkrankung des Mannes in Deutschland dar. Mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 89% ist die Prognose vergleichsweise günstig, dennoch sind 12% aller Krebstodesfälle auf das Prostatakarzinom zurückzuführen. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate von mCRPC-Patienten im UICC-Stadium IV liegt zudem nur noch bei 57%.

Der Therapieanspruch für mCRPC-Patienten ist palliativ. Für mCRPC-Patienten, die keine beidseitige Orchiektomie erhalten haben, wird die Fortführung der ADT als Hintergrund- bzw. Begleittherapie empfohlen. Um das Wachstum des Tumors weiter zu verlangsamen, kann die ADT beispielsweise um die Gabe von NHA oder einer Chemotherapie ergänzt werden. Bei Vorliegen einer BRCA1/2-Mutation steht mCRPC-Patienten, deren Erkrankung nach vorheriger NHA-Behandlung progredient ist, bereits eine Monotherapie mit Olaparib zur Verfügung.

Mit Entwicklung einer Kastrationsresistenz, d. h. einer Überwindung der zuvor medikamentösen oder chirurgischen Kastration zur Kontrolle des Tumors, kommt es im Verlauf der Therapie zur Progression der Krebserkrankung.

Die Ziele der Behandlung von mCRPC-Patienten sind die Verlängerung der Überlebenszeit, die Linderung von Symptomen, der Erhalt der Lebensqualität sowie die Vermeidung von Komplikationen und einer Chemotherapie.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Nahezu alle Patienten mit einem Prostatakarzinom entwickeln mit voranschreitendem Verlauf der Erkrankung eine Resistenz gegen die primäre Therapieoption der ADT. Als therapeutischer Ansatz sind NHA eine wirksame Option im CRPC, da sie verschiedene Stellen des AR-Signalwegs blockieren und so das Tumorwachstum verlangsamen können. NHA konnten in mehreren Stadien des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens zeigen. Im Verlauf der NHA-Therapie tritt jedoch bei nahezu allen Patienten eine Resistenz gegenüber dieser Therapiemodalität auf.

Nach Krankheitsprogression unter einer NHA ist das Ansprechen auf andere Arzneimittel dieser Substanzklasse vermindert. Insbesondere im metastasierten, kastrationsresistenten Stadium besteht deshalb ein hoher therapeutischer Bedarf an Wirkstoffen, die über die Inhibition des AR-Signalwegs hinaus wirken. Der Wechsel auf eine Therapie mit Olaparib als Monotherapie hat sich für Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, die nach NHA-Therapie progredient sind, bereits im klinischen Alltag etabliert.

Für mCRPC-Patienten besteht folglich ein hoher Bedarf an neuen alternativen Therapieoptionen zusätzlich zu den Zytostatika und Inhibitoren des AR-Signalwegs. Für erwachsene Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, adressiert die Behandlung mit Olaparib+Abirateron durch den synergistischen Wirkmechanismus beider Arzneimittel diesen Bedarf.

In der Studie PROpel konnte die hohe Wirksamkeit des neuartigen synergistischen Wirkmechanismus in einem breiten Patientenkollektiv gezeigt werden. Darüber hinaus gewährleistet die Therapie mit Olaparib+Abirateron eine Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei gut handhabbarem Sicherheitsprofil.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

| Anwendungsgebiet | | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|------------------------|---|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Erwachsene Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist | 3.756 - 4.903 |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

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

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|------------------------|---|---|---|---------------------------------|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | Erwachsene Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist | Erwachsene Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist | Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen | 3.756 - 4.903 |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

| Anwendungsgebiet | | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|------------------------|---|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Erwachsene Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist | 71.481,51 - 72.438,02 € |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

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

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|------------------------|---|---|---|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | Erwachsene Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist | Abirateron+ Prednison/Prednisolon + ADT | Erwachsene Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist | 10.632,90 - 11.592,04 € |
| | | Enzalutamid + ADT | | 42.887,82 - 43.835,50 € |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Vor der Anwendung von Lynparza in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon bei Patienten mit mCRPC ist keine genomische Testung erforderlich.

Die empfohlene Lynparza-Dosis für die Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon beim Prostatakarzinom beträgt 300 mg (zwei 150-mg-Tabletten) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 600 mg. Die 100-mg-Tablette steht für Dosisreduktionen zur Verfügung.

Wenn Lynparza in Kombination mit Abirateron zur Behandlung von Patienten mit mCRPC angewendet wird, beträgt die Dosis von Abirateron 1000 mg oral einmal täglich. Abirateron sollte zusammen mit zweimal täglich 5 mg Prednison oder Prednisolon oral gegeben werden. Es wird auf die vollständige Fachinformation für Abirateron verwiesen.

Es wird empfohlen, die Therapie 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gegenanzeigen bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, bei Stillen während der Behandlung und 1 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.

Bei Verdacht auf MDS/AML sollte der Patient zu weiteren Untersuchungen, einschließlich Knochenmarksanalyse und Blutentnahme für die Zytogenetik, an einen Hämatologen überwiesen werden. Wenn nach den Untersuchungen aufgrund der länger anhaltenden hämatologischen Toxizität MDS/AML bestätigt wird, sollte Lynparza abgesetzt und der Patient entsprechend behandelt werden.

Patienten müssen auf klinische Anzeichen und Symptome einer Venenthrombose und einer Lungenembolie überwacht und entsprechend medizinisch behandelt werden.

Wenn Patienten neue oder sich verschlechternde Atemwegssymptome wie Dyspnoe, Husten und Fieber entwickeln 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.

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.