

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Olaparib (Lynparza®)

AstraZeneca GmbH

Modul 4 A

*Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC,
bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 13.01.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	13
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	20
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	21
4.2 Methodik	36
4.2.1 Fragestellung.....	36
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	38
4.2.3 Informationsbeschaffung	39
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	39
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	40
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	41
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	43
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	44
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	45
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	47
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	47
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	48
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	49
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte	53
4.2.5.2.2.1 Mortalität	54
4.2.5.2.2.2 Morbidität	55
4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	66
4.2.5.2.2.4 Sicherheit	69
4.2.5.2.3 Statistische Methodik.....	71
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	74
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	76
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	77
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	81
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	83
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	83
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	86
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	89
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	90

4.3.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	92
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	111
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	112
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	113
4.3.1.3.1.1	Mortalität	117
4.3.1.3.1.1.1	Gesamtüberleben (OS).....	117
4.3.1.3.1.2	Morbidität	122
4.3.1.3.1.2.1	Radiologisches progressionsfreies Überleben (rPFS)	122
4.3.1.3.1.2.2	Symptomatische skelettbezogene Komplikation (SSRE).....	129
4.3.1.3.1.2.3	Zeit bis zur ersten Chemotherapie.....	143
4.3.1.3.1.2.4	BPI-SF	149
4.3.1.3.1.2.5	EQ-5D VAS	160
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	168
4.3.1.3.1.3.1	FACT-P.....	168
4.3.1.3.1.4	Sicherheit	176
4.3.1.3.1.4.1	Unerwünschte Ereignisse (UE)	176
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	218
4.3.1.3.2.1	Alter.....	232
4.3.1.3.2.2	Abstammung	234
4.3.1.3.2.3	Region.....	236
4.3.1.3.2.4	Symptomatik zu Baseline	238
4.3.1.3.2.5	ECOG-PS zu Baseline	240
4.3.1.3.2.6	Metastasen	242
4.3.1.3.2.7	Docetaxel-Behandlung des mHSPC.....	244
4.3.1.3.2.8	PSA zu Baseline.....	245
4.3.1.3.2.9	HRRm-Status	247
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT	251
4.3.2	Weitere Unterlagen	252
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	252
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	252
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	252
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	253
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT.....	253
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	256
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ...	256
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	256
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	256
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	257
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	258
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	258
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	259

4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	259
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	260
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	260
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	260
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	261
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	261
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	262
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	262
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	263
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	263
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	266
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	279
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	280
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	280
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	280
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	280
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	280
4.6	Referenzliste	282
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....	290
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	296
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	298
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)	301
	Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	306
	Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	326
	Anhang 4-G : Weitere Analysen und Kaplan-Meier-Plots zu den in Abschnitt 4.3.1.3 gezeigten Ergebnissen.....	353

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens patientenrelevanter Endpunkte der Studie PROpel	24
Tabelle 4-2: Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung	38
Tabelle 4-3: Patientencharakteristika (Demografie) der Studie PROpel.....	49
Tabelle 4-4: Patientencharakteristika (Krankheitscharakteristika und Vorbehandlung) der Studie PROpel.....	49
Tabelle 4-5: Imputation fehlender Daten in der Studie PROpel.....	54
Tabelle 4-6: Definition eines rPFS-Ereignisses nach RECIST 1.1 und PCWG-3.....	55
Tabelle 4-7: Skalenspannweiten der Einzelfragen, Subskalen und Summenscore des FACT-P.....	67
Tabelle 4-8: Subgruppen der Studie PROpel.....	79
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demografie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Gesamtpopulation)).....	96
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitscharakteristika und Vorbehandlung) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Gesamtpopulation)).....	97
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen (ausgewählte Begleittherapien) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Gesamtpopulation)).....	102
Tabelle 4-19: Behandlungs- und Beobachtungsdauern der Studie PROpel – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112

Tabelle 4-22: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS).....	117
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben (OS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS (Gesamtpopulation) bzw. asymptomatische/ mild symptomatische Patienten).....	119
Tabelle 4-25: Operationalisierung von radiologisches progressionsfreies Überleben (rPFS).....	122
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für radiologisches progressionsfreies Überleben (rPFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt rPFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS (Gesamtpopulation) bzw. asymptomatische/mild symptomatische Patienten).....	124
Tabelle 4-28: Operationalisierung von symptomatische skelettbezogene Komplikation (SSRE).....	129
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für symptomatische skelettbezogene Komplikation (SSRE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	130
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt SSRE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS (Gesamtpopulation) bzw. asymptomatische/mild symptomatische Patienten).....	131
Tabelle 4-31: Operationalisierung von Zeit bis zur ersten Chemotherapie.....	143
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur ersten Chemotherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (Patienten ohne jede Chemotherapie für vorherige Krankheitsstadien ihres Prostatakarzinoms).....	145
Tabelle 4-34: Art der Folgetherapie nach Studienbehandlung – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS (Gesamtpopulation)).....	148
Tabelle 4-35: Operationalisierung von BPI-SF.....	149
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BPI-SF in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	150
Tabelle 4-37: Rücklaufquoten für den BPI-SF – Studie PROpel (FAS (Gesamtpopulation)).....	151
Tabelle 4-38: Mittelwerte im Studienverlauf für den BPI-SF – Studie PROpel (FAS (Gesamtpopulation)).....	153
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt BPI-SF – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS (Gesamtpopulation)).....	157
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt BPI-SF – Zeit bis zur ersten Verschlechterung – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS (Gesamtpopulation) bzw. asymptomatische/mild symptomatische Patienten).....	158

Tabelle 4-41: Operationalisierung von EQ-5D VAS	160
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	161
Tabelle 4-43: Rücklaufquoten für die EQ-5D VAS – Studie PROpel (FAS (Gesamtpopulation)).....	162
Tabelle 4-44: Mittelwerte im Studienverlauf für die EQ-5D VAS – Studie PROpel (FAS (Gesamtpopulation)).....	163
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS (Gesamtpopulation)).....	165
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS – Zeit bis zur ersten Verschlechterung – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS (Gesamtpopulation) bzw. asymptomatische/mild symptomatische Patienten)	166
Tabelle 4-47: Operationalisierung von FACT-P.....	168
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACT-P in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	169
Tabelle 4-49: Rücklaufquoten für den FACT-P – Studie PROpel (FAS (Gesamtpopulation)).....	170
Tabelle 4-50: Mittelwerte im Studienverlauf für den FACT-P-Gesamtscore – Studie PROpel (FAS (Gesamtpopulation)).....	171
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt FACT-P – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS (Gesamtpopulation)).....	173
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt FACT-P – Zeit bis zur ersten Verschlechterung – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS (Gesamtpopulation) bzw. asymptomatische/mild symptomatische Patienten)	174
Tabelle 4-53: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse (UE).....	176
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse (UE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	177
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von UE (Gesamtraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (SAS (Gesamtpopulation)).....	178
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von UE (Gesamtraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (Asymptomatische/mild symptomatische Patienten)	183
Tabelle 4-57: Jegliche UE ungeachtet des Schweregrades nach SOC und PT, die bei mindestens zehn Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind – Studie PROpel (SAS (Gesamtpopulation)).....	188
Tabelle 4-58: Jegliche UE ungeachtet des Schweregrades nach SOC und PT, die bei mindestens zehn Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind – Studie PROpel (Asymptomatische/mild symptomatische Patienten).....	199

Tabelle 4-59: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind – Studie PROpel (SAS (Gesamtpopulation)).....	203
Tabelle 4-60: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind – Studie PROpel (Asymptomatische/mild symptomatische Patienten)	205
Tabelle 4-61: SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind – Studie PROpel (SAS (Gesamtpopulation)).....	207
Tabelle 4-62: SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind – Studie PROpel (Asymptomatische/mild symptomatische Patienten)	209
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von UE von besonderem klinischen Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (SAS (Gesamtpopulation)).....	211
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von UE von besonderem klinischen Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (Asymptomatische/mild symptomatische Patienten)	212
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (SAS (Gesamtpopulation))	214
Tabelle 4-66: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie PROpel.....	220
Tabelle 4-67: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie PROpel.....	223
Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS/SAS).....	232
Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Abstammung“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS/SAS)	234
Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Region“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS/SAS)	236
Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Symptomatik zu Baseline“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS/SAS)	238
Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „ECOG-PS zu Baseline“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS/SAS)	240
Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Metastasen“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS/SAS)	242

Tabelle 4-74: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Docetaxel-Behandlung des mHSPC“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS/SAS).....	244
Tabelle 4-75: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „PSA zu Baseline“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS/SAS)	245
Tabelle 4-76: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „HRRm-Status basierend auf einem ctDNA-basierten Test“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS/SAS)	247
Tabelle 4-77: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „HRRm-Status basierend auf einem Tumorgewebetest“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS/SAS)	248
Tabelle 4-78: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „HRRm-Status basierend auf einem Bluttest für Keimbahnmutationen“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS/SAS)	250
Tabelle 4-79: Studien und Untersuchungen, die in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt wurden.....	251
Tabelle 4-80: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	253
Tabelle 4-81: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	253
Tabelle 4-82: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	254
Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	254
Tabelle 4-84: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	255
Tabelle 4-85: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	257
Tabelle 4-86: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	258
Tabelle 4-87: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	258
Tabelle 4-88: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	259
Tabelle 4-89: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	261
Tabelle 4-90: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	261
Tabelle 4-91: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens patientenrelevanter Endpunkte der Studie PROpel	267
Tabelle 4-92: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	279

Tabelle 4-93 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PROpel306

Tabelle 4-94 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PROpel.....327

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS (Gesamtpopulation)) (Datenschnitt DCO2 14.03.2022)	120
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (Patienten mit asymptomatischem/mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung) (Datenschnitt DCO2 14.03.2022).....	121
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt rPFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS (Gesamtpopulation)) (Datenschnitt DCO2: 14.03.2022)	126
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt rPFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (Patienten mit asymptomatischem/mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung) (Datenschnitt DCO2: 14.03.2022).....	127
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt rPFS (nach BICR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS (Gesamtpopulation)) (Datenschnitt DCO2: 14.03.2022).....	128
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten SSRE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS (Gesamtpopulation)) (Datenschnitt DCO2: 14.03.2022).....	133
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten SSRE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (Patienten mit asymptomatischem/mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung) (Datenschnitt DCO2: 14.03.2022)	134
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Strahlentherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS (Gesamtpopulation)) (Datenschnitt DCO2: 14.03.2022)	135
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Strahlentherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (Patienten mit asymptomatischem/mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung) (Datenschnitt DCO2: 14.03.2022).....	136
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Knochenfraktur aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS (Gesamtpopulation)) (Datenschnitt DCO2: 14.03.2022)	137
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Knochenfraktur aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (Patienten mit asymptomatischem/mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung) (Datenschnitt DCO2: 14.03.2022).....	138

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Rückenmarkskompression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS (Gesamtpopulation)) (Datenschnitt DCO2: 14.03.2022)	139
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Rückenmarkskompression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (Patienten mit asymptomatischem/mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung) (Datenschnitt DCO2: 14.03.2022)	140
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum ersten orthopädisch-chirurgischen Eingriff aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS (Gesamtpopulation)) (Datenschnitt DCO2: 14.03.2022)	141
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum ersten orthopädisch-chirurgischen Eingriff aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (Patienten mit asymptomatischem/mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung) (Datenschnitt DCO2: 14.03.2022)	142
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS (Gesamtpopulation)) (Datenschnitt DCO2: 14.03.2022)	146
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (Patienten mit asymptomatischem/mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung) (Datenschnitt DCO2: 14.03.2022).....	147
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (SAS (Gesamtpopulation)) (Datenschnitt DCO2: 14.03.2022)	179
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (SAS (Gesamtpopulation)) (Datenschnitt DCO2: 14.03.2022)	180
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (SAS (Gesamtpopulation)) (Datenschnitt DCO2: 14.03.2022)	181
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (SAS (Gesamtpopulation)) (Datenschnitt DCO2: 14.03.2022)	182
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (Asymptomatische/mild symptomatische Patienten) (Datenschnitt DCO2: 14.03.2022).....	184
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (Asymptomatische/mild symptomatische Patienten) (Datenschnitt DCO2: 14.03.2022).....	185
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (Asymptomatische/mild symptomatische Patienten) (Datenschnitt DCO2: 14.03.2022).....	186

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (Asymptomatische/mild symptomatische Patienten) (Datenschnitt DCO2: 14.03.2022) 187

Abbildung 4-28: Patientenfluss der Studie PROpel (Datenschnitt DCO2: 14.03.2022)..... 325

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
µg	Mikrogramm
µkat	Mikrokatal
µmol	Mikromol
ADT	Androgendeprivationstherapie
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AML	Akute myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Zahl der neutrophilen Granulozyten (Absolute Neutrophil Count)
AQA	Analgesic Quantification Algorithm
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATM	Ataxia Telangiectasia Mutated
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
AZRand	AZ Global Randomisation system
BARD	BRCA1-assoziertes RING-Domänenprotein
BICR	Zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee (Blinded Independent Central Review)
BoR	Bestes objektives Ansprechen (Best objective Response)
BPI-SF	Schmerzerhebungsbogen, Kurzform (Brief Pain Inventory-Short Form)
BRCA	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene)
BRCAm	BRCA-mutiert
BRIP	BRCA1 Interacting Protein
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CCTR	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CDK	Cyclin Dependent Kinase
CHEK	Checkpoint Kinase

Abkürzung	Bedeutung
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CL _{ss}	Clearance im Steady State
cm	Zentimeter
C _{max,ss}	Maximale Plasmakonzentration im Steady State
C _{min,ss}	Minimale Plasmakonzentration im Steady State
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Corona Virus Erkrankung – Erstbeschreibung im Jahr 2019 (Corona Virus Disease 2019)
CSP	Studienprotokoll (Clinical Study Protocol)
CT	Computertomografie
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
ctDNA	Zirkulierende Tumor-DNA (circulating tumor DNA)
CYP	Cytochrom P450 Gruppe, z. B. CYP1A2, CYP3A4
d. h.	Das heißt
DCIS	Duktales Karzinom (Carcinoma) in situ
DCO	Datenschnitt (Data Cut-Off)
DCR	Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
dl	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DoR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
dUCBT	Doppelte Nabelschnurbluttransplantation (double Umbilical Cord Blood Transplantation)
ECOG-PS	Leistungs- und Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status)
eCRF	Elektronischer Prüfbogen (electronic Case Report Form)
EFR	Bewertbar für ein Ansprechen (Evaluable For Response)
einschl.	Einschließlich

Abkürzung	Bedeutung
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database
ePRO	Elektronisch patientenberichtetes Ergebnis (electronic Patient-Reported Outcome)
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
EQ-5D-5L	European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level
et al.	Und andere (Et alii/aliae/alia)
etc.	Et cetera
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
EWB	Emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-Being)
F	(Zeit-) Rahmen (Frame)
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate Cancer
FANCL	Fanconi Anemia Complementation group L
FAPSI-6	Functional Assessment of Prostate Cancer Symptoms Index-6
FAS	Full Analysis Set
FFPE	Formalinfixiert, in Paraffin eingebettet (Formalin Fixed, Paraffin Embedded)
FWB	Funktionelles Wohlbefinden (Functional Well-Being)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Gute klinische Praxis (Good Clinical Practice)
ggf.	Gegebenenfalls
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
HRR	Homologous Recombination Repair
HRRm	HRR-Mutation

Abkürzung	Bedeutung
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	Internationales Metaregister klinischer Studien (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal)
i. d. R.	In der Regel
inkl.	Inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention To Treat
IXRS/IWRS	Interaktives webbasiertes Sprachdialogsystem (Interactive Voice/Web Response System)
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KrCl	Kreatinin-Clearance
l	Liter
LCIS	Lobuläres Karzinom (Carcinoma) in situ
Max	Maximum
mCRPC	Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer)
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
mHSPC	Metastasierendes hormonsensitives Prostatakarzinom (metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer)
mic	Microinvasion
MID	Minimaler bedeutender Unterschied (Minimum Important Difference)
min	Minute
Min	Minimum
ml	Milliliter

Abkürzung	Bedeutung
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MMRM	Gemischtes Model für wiederholte Messungen (Mixed effect Model for Repeated Measures)
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
n	Anzahl an Patienten mit Ereignis
N	Anzahl an Patienten (in der Analyse)
NA	Nicht anwendbar (Not Applicable)
NC	Nicht berechenbar (Not Calculated/No Convergence)
NE	Nicht abschätzbar (Not Estimable)
ng	Nanogramm
NHA	Neue hormonelle Substanz (New Hormonal Agent)
nmol	Nanomol
NTL	Nicht-Zielläsion (Non-Target Lesion)
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PALB2	Partner And Localizer of BRCA2
PARP	Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase
PCa	Prostatakarzinom (Prostate Carcinoma)
PCS	Prostatakarzinom-Subskala (Prostate Carcinoma Subscale)
PCWG-3	Prostate Cancer Working Group Version 3
PD	Fortschreiten der Erkrankung (Progressive Disease)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)

Abkürzung	Bedeutung
PFS2	Zeit bis zur zweiten Progression (Progression-Free Survival 2)
PK	Pharmakokinetik
PRO	Patientenberichtetes Ergebnis (Patient Reported Outcome)
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA
PWB	Physisches Wohlbefinden (Physical Well-Being)
RAD51	DNA repair protein RAD51 homolog 1
RCT	Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RECIST 1.1	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors -Version 1.1
REML	Restricted Maximum Likelihood
Rev.	Revision
RKI	Robert Koch-Institut
rPFS	Radiologisches progressionsfreies Überleben (radiographic Progression-Free Survival)
RTSM	Randomisation and Trial Supply Management System
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Safety Analysis Set
SD	Standardabweichung (Standarddeviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SFU	Safety Follow-Up
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte mittlere Differenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA
SSRE	Symptomatische skelettbezogene Komplikation (Symptomatic Skeletal-Related Event)
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SWB	Soziales Wohlbefinden (Social Well-Being)

Abkürzung	Bedeutung
TFST	Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Time to First Subsequent Therapy)
Tis	Tumor in situ
TL	Zielläsion (Target Lesion)
$t_{\max,ss}$	Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration im Steady State
t_{last}	Zeitpunkt der letzten Konzentration
TNM	Tumor, Lymphknoten (Nodes), Metastasen
TOI	Trial Outcome Index
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	Zeit bis zum Ereignis (Time To Event)
TTPP	Zeit bis zur Schmerzprogression (Time To Pain Progression)
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	United Kingdom (Vereinigtes Königreich)
ULN	Oberer Normwertbereich (Upper Limit of Normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Moduls 4A ist die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Olaparib+Abirateronacetat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1) für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. Im vorliegenden Dossier wird „Abirateron“, soweit möglich, synonym für Abirateronacetat verwendet und die Kombination von Abirateron mit Prednison oder Prednisolon, soweit möglich, als „Abirateron“ ausgewiesen.

Population

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist (1). 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 dargestellt (2, 3).

Intervention

Die Olaparib-Dosis beträgt 300 mg (zwei 150 mg Filmtabletten) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von insgesamt 600 mg. Die Gabe von Abirateron erfolgt einmal täglich mit einer Dosis von 1.000 mg mit zweimal täglich 5 mg Prednison oder Prednisolon als Filmtablette (10 mg Tagesdosis) (1).

Vergleichstherapie

Ein initiales Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) fand am 30.03.2022 statt (Beratungsanforderung 2022-B-013) (4). Ein ergänzendes Beratungsgespräch mit dem G-BA fand am 28.09.2022 statt (Beratungsanforderung 2022-B-190) (5). Unter Berücksichtigung dieser Beratungsgespräche, aktueller Leitlinienempfehlungen, vorangegangener Nutzenbewertungsverfahren sowie des jeweiligen Zulassungsstatus der einzelnen Wirkstoffe wird eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als sachgerechte zVT für das gesamte zugelassene Anwendungsgebiet erachtet. Im Rahmen einer klinischen Studie wird eine Therapie mit Abirateron oder Enzalutamid als geeigneter Komparator erachtet. Für das vorliegende Dossier wird Abirateron als zVT gewählt und der Zusatznutzen auf Basis der pivotalen Phase-III-Studie PROpel abgeleitet.

Patientenrelevante Endpunkte

Die Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens erfolgt anhand der folgenden patienten-relevanten Endpunkte:

Mortalität

- Gesamtüberleben (OS)

Morbidität

- Radiologisches progressionsfreies Überleben (rPFS)
- Symptomatische skelettbezogene Komplikation (SSRE)
- Zeit bis zur ersten Chemotherapie
- Patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität:
 - Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)
 - European Quality of Live-5 Dimensions Visual Analog Scale (EQ-5D VAS)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Patientenberichtete Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität:
 - Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate Cancer (FACT-P)

Sicherheit

- Unerwünschte Ereignisse (UE)

Datenquellen

Durch eine systematische Literaturrecherche sowie Studienregisterrecherche unter Beachtung aller Vorgaben des G-BA wurde die Phase-III-Studie PROpel (NCT03732820) identifiziert und deren Daten hier präsentiert. Ziel der Studie PROpel ist die Bestimmung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit einer Therapie mit Olaparib+Abirateron im Vergleich zu Placebo+Abirateron.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Identifizierung relevanter, randomisierter, kontrollierter Studien (RCT) mit Olaparib+Abirateron wurden die in Tabelle 4-2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien berücksichtigt. Die mittels systematischer Literaturrecherche sowie Studienregisterrecherche identifizierten Treffer wurden unabhängig von zwei Personen anhand dieser Ein- und Ausschlusskriterien bewertet.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib+Abirateron gegenüber der festgelegten zVT wird die randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie PROpel herangezogen, in der Olaparib+Abirateron mit Placebo+Abirateron verglichen wird. Analysen für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung, operationalisiert analog zur Zulassungsstudie von Abirateron über den BPI-SF (Frage 3) von <4 zu Baseline sowie ohne Einnahme von Opiaten (6), werden ergänzend herangezogen.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der Studie basiert auf der konsolidierten Leitlinie zum Berichten randomisierter Studien im Parallelgruppendesign (Consolidated Standards of Reporting Trials, CONSORT)-Statement für RCT (Anhang 4-E). Die Bewertung von Verzerrungsaspekten sowie des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgt gemäß den Vorgaben des G-BA und dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (7, 8). Die Aussagekraft der Nachweise wird gemäß IQWiG in Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt eingestuft (8).

Es werden Ergebnisse der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit dargestellt (Abschnitt 4.3.1). Darüber hinaus erfolgt die Darstellung von Subgruppenanalysen, für die unter anderem ein Beleg (p-Wert <0,05) für eine Effektmodifikation vorlag (Abschnitt 4.3.1.3.2). Die Erhebungsinstrumente der patientenrelevanten Endpunkte sind validiert und akzeptiert (Abschnitt 4.2.5.2).

Für Ereigniszeitanalysen wird das Hazard Ratio (HR) dargestellt. Für die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird außerdem unterstützend die standardisierte Differenz der mittleren Veränderung (MWD) des Scores im Vergleich zur Baseline dargestellt. Die Analyse erfolgt mittels eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measures, MMRM) mit der Effektgröße Hedges' g. Alle Effektmaße werden mit dem 95%-Konfidenzintervall (KI) und dem entsprechenden p-Wert angegeben.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

In der Gesamtschau kann die in diesem Dossier dargestellte Zielpopulation hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Charakteristika als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext angesehen werden (Abschnitt 4.3.1.2.1). Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist daher gegeben.

In Tabelle 4-1 werden die Ergebnisse der Studie PROpel, die zur Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen wurden, sowie die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens zusammengefasst (9, 10).

Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens patientenrelevanter Endpunkte der Studie PROpel

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	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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		
Symptomatische skelettbezogene Komplikation (SSRE)							
<i>Gesamtpopulation</i>	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	
<i>Asymptomatische/ mild symptoma- tische Patienten^b</i>							
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		
BPI-SF							
<i>Gesamtpopulation</i>	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede						
<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>							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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		
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						
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		
<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>							

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	
Datenquelle: (9, 10). 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.						

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben stellt aufgrund der eindeutigen Definition und objektiven Messbarkeit grundsätzlich einen validen Endpunkt dar und ist unbestritten von unmittelbarer Patientenrelevanz. Das mCRPC hat insgesamt eine schlechte Prognose und die Patienten befinden sich in einer palliativen Therapiesituation.

Während im Beobachtungszeitraum 43,1% der Patienten im Kontrollarm der Studie PROpel verstarben, wurde dieses Ereignis nur für 37,1% der Patienten im Olaparib+Abirateron-Arm dokumentiert. Der Unterschied zwischen den Studienarmen war nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,83 [0,66; 1,03]; p=0,1126). Für die Gesamtpopulation ist der **Zusatznutzen** von Olaparib+Abirateron gegenüber der zVT für die Nutzendimension Mortalität **nicht belegt**.

Für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben zugunsten der Behandlung mit Olaparib+Abirateron (HR [95%-KI]: 0,73 [0,54; 0,97]; p=0,0314). Somit lässt sich für die Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung unter der Behandlung mit Olaparib+Abirateron ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** gegenüber der zVT ableiten.

Morbidität

Radiologisches progressionsfreies Überleben (rPFS)

Eines der Haupttherapieziele bei einer unheilbaren Erkrankung wie dem mCRPC ist das Hinauszögern eines weiteren Fortschreitens der Erkrankung und der damit assoziierten patientenrelevanten Folgen. Eine Krankheitsprogression geht in der Regel mit der Verschlechterung bzw. Verstärkung der bereits vorhandenen Krankheitssymptome oder aber mit dem Auftreten neuer Symptome einher. Verursacht werden diese durch das Wachstum des Tumors und die Streuung in benachbarte oder weiter entfernte Organe. Vor allem für jene Patienten, die bisher keine oder nur eine milde Symptomatik trotz metastasierter Erkrankung aufwiesen, ist eine Krankheitsprogression unmittelbar relevant.

Ein Progress bedeutet neben der physischen Belastung gleichzeitig auch eine psychische Belastung für die Patienten, die mit vermehrten Angstgefühlen, Depressionen sowie krebisbedingten Gesundheitsorgen einhergeht. Eine Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung trägt dazu bei, die Lebensqualität der Patienten möglichst lange aufrecht zu erhalten. Vor allem aber wird den Patienten dadurch ein Erhalt ihrer Mobilität und Selbstständigkeit, ggf. auch der Erhalt der Arbeitsfähigkeit, und eine Verzögerung einer weiteren Pflegebedürftigkeit ermöglicht.

Für das rPFS lag ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Olaparib+Abirateron vor (HR [95%-KI]: 0,67 [0,56; 0,81]; $p < 0,0001$). Das Risiko, im Beobachtungszeitraum eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, war im Olaparib+Abirateron-Arm somit um 33% reduziert. In der Studie PROpel traten bei deutlich weniger Patienten im Olaparib+Abirateron-Arm (49,9%) radiologische Progressionen oder Todesfälle auf als im Kontrollarm (65,0%). Für Patienten im Olaparib+Abirateron-Arm lag das mediane rPFS bei 25,0 Monaten, wohingegen dieses für Patienten im Vergleichsarm bereits nach 16,4 Monaten erreicht wurde. Dieser statistisch signifikante Vorteil von Olaparib+Abirateron wird auch durch die Sensitivitätsanalyse zum rPFS nach Einschätzung durch das zentrale, verblindete, unabhängige Komitee (Blinded Independent Central Review, BICR) unterstützt.

Ein statistisch signifikanter Vorteil von Olaparib+Abirateron konnte ebenfalls in der Ereigniszeitanalyse zur Zeit bis zur prostataspezifischen Antigen (PSA)-Progression beobachtet werden. Die Analyse der Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression oder Tod (PFS2) unterstreicht die Nachhaltigkeit dieses Effekts. Diese konnte unter Olaparib+Abirateron im Vergleich zur Therapie mit Placebo+Abirateron ebenfalls statistisch signifikant verlängert werden. Diese ergänzenden Analysen wurden supportiv in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1 dargestellt und unterstützen die Relevanz und Robustheit der oben genannten Ergebnisse.

Für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung lag für das rPFS ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Olaparib+Abirateron vor (HR [95%-KI]: 0,62 [0,49; 0,78]; $p < 0,0001$). Das Risiko, im Beobachtungszeitraum eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, war im Olaparib+Abirateron-Arm somit um 38% reduziert. In der Studie PROpel traten bei deutlich weniger Patienten im Olaparib+Abirateron-Arm (44,7%) radiologische Progressionen oder Todesfälle auf als im Kontrollarm (62,9%). Für Patienten im Olaparib+Abirateron-Arm lag das mediane rPFS bei 29,1 Monaten, wohingegen dieses für Patienten im Vergleichsarm bereits nach 19,1 Monaten erreicht wurde.

Skelettale Symptome: Zeit bis zur ersten SSRE

Knochenmetastasen treten bei 70-90% der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom auf und können zu skelettalen Komplikationen führen (11, 12). Die Vermeidung solcher Komplikationen (Einzelkomponenten des Endpunkts Zeit bis zum SSRE) stellt somit einen patientenrelevanten Nutzen dar. Auch die aktuelle S3-Leitlinie berücksichtigt in ihren Therapieempfehlungen die individuelle Symptomatik oder das Vorhandensein von Knochenmetastasen (3).

In der Studie PROpel wurden unter dem kombinierten Endpunkt SSRE folgende patientenrelevante Komponenten erhoben: Knochenfraktur aufgrund von Knochenmetastasen, Rückenmarkskompression aufgrund von Knochenmetastasen, Strahlentherapie wegen skelettaler Symptome und chirurgischer Eingriff wegen Knochenmetastasen. Diese Einzelkomponenten bilden häufige Komplikationen und reguläre medizinische Interventionen ab, die bei skelettalen Komplikationen durchgeführt werden. In keiner der erhobenen Einzelkomponenten wurde zwischen der Therapie mit Olaparib+Abirateron und der Kontrolltherapie ein signifikanter Unterschied für die Gesamtpopulation ermittelt.

Für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung lag in einer der erhobenen Einzelkomponenten, der Strahlentherapie wegen skelettaler Symptome, ein signifikanter Unterschied zwischen Olaparib+Abirateron und der Kontrolltherapie vor. Während im Beobachtungszeitraum 8,5% der Patienten im Kontrollarm eine Strahlentherapie wegen skelettaler Symptome erhielten, wurde dieses Ereignis für 4,9% der Patienten im Olaparib+Abirateron-Arm dokumentiert. Unter der Behandlung mit Olaparib+Abirateron konnte das Risiko für eine Strahlentherapie wegen skelettaler Symptome statistisch signifikant um 50% gesenkt werden (HR [95%-KI]: 0,50 [0,25; 0,96]; $p = 0,0378$).

Zeit bis zur ersten Chemotherapie

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 (13). Das Hinauszögern einer (ersten) zytotoxischen Chemotherapie und dem damit verbundenen Erhalt der Lebensqualität sowie der Vermeidung von neu auftretender Symptomatik und Chemotherapie-induzierten Nebenwirkungen ist für die Patienten unmittelbar patientenrelevant (14-16).

Die Zeit bis zur ersten Chemotherapie konnte in der Gesamtpopulation unter Olaparib+Abirateron im Vergleich zum Kontrollarm statistisch signifikant verlängert werden. Das Risiko, im Beobachtungszeitraum eine erste Chemotherapie zu benötigen, war im Olaparib+Abirateron-Arm um 30% gegenüber dem Kontrollarm reduziert (HR [95%-KI]: 0,70 [0,55; 0,87]; p=0,0024). Ein statistisch signifikanter Vorteil von Olaparib+Abirateron konnte ebenfalls in der Ereigniszeitanalyse zur Zeit bis zur ersten Folgetherapie beobachtet werden. Diese konnte unter Olaparib+Abirateron im Vergleich zur Therapie mit Placebo+Abirateron ebenfalls statistisch signifikant verlängert werden. Diese ergänzende Analyse wurde supportiv in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3 dargestellt und unterstützt die Relevanz und Robustheit der oben genannten Ergebnisse.

Für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung konnte die Zeit bis zur ersten Chemotherapie unter Olaparib+Abirateron im Vergleich zum Kontrollarm ebenfalls statistisch signifikant verlängert werden. Das Risiko, im Beobachtungszeitraum eine erste Chemotherapie zu benötigen, war im Olaparib+Abirateron-Arm um 35% gegenüber dem Kontrollarm reduziert (HR [95%-KI]: 0,65 [0,49; 0,87]; p=0,0035).

Patientenberichtete Morbidität

Schmerz (BPI-SF)

Ein wichtiger Aspekt einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung sind Schmerzen im Allgemeinen, die die Patienten in ihrem Alltag beeinträchtigen. Beim mCRPC sind dies nicht nur, aber insbesondere Knochenschmerzen, verursacht durch die typischen Knochenmetastasen, die bei 70-90% der Patienten auftreten (11, 12). Entsprechend ist der Endpunkt Schmerz unmittelbar patientenrelevant und wurde in der Studie PROpel mittels des validierten Fragebogens BPI-SF erhoben. Bei Werten >3 in den einzelnen Schmerzkategorien werden die Lebensqualität und auch der Alltag der Patienten häufiger aufgrund zunehmender Schmerzen beeinträchtigt (17).

Das mCRPC ist in Bezug auf das Symptom Schmerz eine heterogene Erkrankung, die sich asymptomatisch, mild symptomatisch oder mit mäßig bis starken Symptomen äußern kann (3). Speziell für Patienten mit einem asymptomatischen oder mild symptomatischen Krankheitsverlauf bedeutet eine Verschlechterung der Schmerzen einen starken Einschnitt in ihren Alltag und die Lebensqualität. Es gibt zudem Hinweise, dass Schmerzen mit einem verkürzten Gesamtüberleben korrelieren (18). Für Patienten mit stärker ausgeprägten Schmerzen gilt es, unter einer aktiven Therapie eine Verschlechterung der vorliegenden Schmerzen zu verhindern.

In der Studie PROpel wurden für den BPI-SF zur Erhebung der Schmerzen die Analysen der Schmerzprogression, Verschlechterung des Schmerzes und Beeinträchtigung durch Schmerzen durchgeführt. Zwischen den Studienarmen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied für Patienten der Gesamtpopulation sowie für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung in den erhobenen Endpunkten festgestellt. Auch im zeitlichen Verlauf wurde unter Olaparib+Abirateron und Placebo+Abirateron eine gleichbleibende Schmerz-Symptomatik im Vergleich zu Studienbeginn ersichtlich (Abbildung in Anhang 4-G).

EQ-5D VAS

Der validierte krankheitsübergreifende, generische Fragebogen EQ-5D inklusive der visuellen Analogskala (VAS) erfasst die patientenberichtete Morbidität und wird häufig bei onkologischen Indikationen eingesetzt (19). Für die Analyse der Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustandes zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen der Studie PROpel sowohl für Patienten der Gesamtpopulation als auch für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung. Im zeitlichen Verlauf kam es weder unter Olaparib+Abirateron noch unter Placebo+Abirateron zu einer erkennbaren Verschlechterung der patientenberichteten Symptomatik der EQ-5D VAS bei den Patienten im Vergleich zu Studienbeginn (Abbildung in Anhang 4-G).

Für die Nutzendimension Morbidität lässt sich für Patienten der Gesamtpopulation sowie für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung aufgrund einer nachhaltigen und bisher nicht erreichten großen Verbesserung in den Endpunkten radiologisches progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur ersten Strahlentherapie wegen skelettaler Symptome (Einzelkomponente der SSRE) und Zeit bis zur ersten Chemotherapie sowie der gleichbleibenden Symptomatik unter der Behandlung mit Olaparib+Abirateron somit ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT ableiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-P

Die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst das physische und psychische Wohlbefinden der Patienten im Krankheitskontext und stellt eine wesentliche patientenrelevante Zielgröße bei der Evaluation onkologischer Therapien dar. Für den Gesamtscore des FACT-P-Fragebogens lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede für Patienten der Gesamtpopulation sowie für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung zwischen den Behandlungsarmen vor. Dies ist, in Anbetracht der Behandlung mit zwei zielgerichteten Wirkstoffen, positiv zu bewerten. In der palliativen Behandlungssituation, in der sich die mCRPC-Patienten befinden, ist der möglichst lange Erhalt der Lebensqualität ein wichtiges Therapieziel. Unter Olaparib+Abirateron und Placebo+Abirateron konnte die gesundheitsbezogene Lebensqualität aufrechterhalten werden (Abbildung in Anhang 4-G).

Für die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität ist für Patienten der Gesamtpopulation sowie für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung der **Zusatznutzen** von Olaparib+Abirateron gegenüber der zVT **nicht belegt**.

Sicherheit

Die Erfassung von UE gibt Aufschluss über das Toxizitätsprofil eines Arzneimittels und ist für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Ereignisse, die die Patienten direkt wahrnehmen, sind unmittelbar patientenrelevant.

Für die Gesamtpopulation ergaben sich statistisch signifikante, wenn auch im Ausmaß nur geringe Unterschiede für die Gesamtrate schwerer UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (HR [95%-KI]: 1,32 [1,08; 1,62]; $p=0,0079$), schwerwiegender UE (HR [95%-KI]: 1,28 [1,004; 1,63]; $p=0,0467$) und UE, die zum Therapieabbruch führten (HR [95%-KI]: 1,52 [1,03; 2,27]; $p=0,0340$). Für UE von besonderem klinischen Interesse jeglichen Schweregrads ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung ergaben sich statistisch signifikante, wenn auch im Ausmaß nur geringe Unterschiede für die Gesamtrate schwerer UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (HR [95%-KI]: 1,29 [1,01; 1,66]; $p=0,0429$) und UE, die zum Therapieabbruch führten (HR [95%-KI]: 1,60 [1,01; 2,55]; $p=0,0440$). Für schwerwiegende UE und UE von besonderem klinischen Interesse jeglichen Schweregrads ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Unter Olaparib+Abirateron zeigten sich Nachteile in der Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems unabhängig vom Schweregrad, als schwere UE und als SUE. Diese Nachteile auf SOC-Ebene lassen sich vor allem dem bevorzugten Begriff (Preferred Term nach MedDRA, PT) Anämie jeglichen Schweregrads, mit CTCAE-Grad ≥ 3 sowie als SUE zuordnen. Die Anämie stellt ein hämatologisches Ereignis dar, das in diesem späten Stadium der Erkrankung durch die Verdrängung des gesunden Knochenmarks durch Tumorzellen während der Metastasierung verursacht werden kann (20). Andererseits ist die Anämie jedoch auch eine typische Nebenwirkung der medikamentösen Behandlung, auf die vor allem mCRPC-Patienten aufgrund ihres meist fortgeschrittenen Alters mit erhöhter Anfälligkeit reagieren (21). Anämie gehört zudem zu den bekannten Nebenwirkungen von Olaparib, für deren Behandlung Ärzt:innen inzwischen über ausreichend klinische Erfahrungen und therapeutische Möglichkeiten verfügen. Dabei besteht die Möglichkeit einer Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung und ggf. einer Bluttransfusion zur Behandlung (1). Die im Rahmen der Olaparib+Abirateron-Behandlung aufgetretenen Anämien führten nur in wenigen Fällen zum Therapieabbruch.

Unter Olaparib+Abirateron zeigten sich Nachteile in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums in der Kategorie schwere UE. Die Nachteile auf SOC-Ebene beruhen hauptsächlich auf dem PT Lungenembolie von jeglichem Schweregrad, den schweren UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 sowie SUE. Die in der Studie PROpel aufgetretenen Lungenembolien sind mehrheitlich zufällige Laborbefunde und zufällige Befunde radiologischer Bildgebung ohne symptomatische Ausprägung (22). Ein Therapieabbruch infolge einer Lungenembolie trat lediglich bei einem Patienten im Placebo+Abirateron-Arm innerhalb der Studie auf. Die Ereignisse sind mittels Antikoagulation gut behandelbar und die Gesamtinzidenz der Lungenembolie, die in der Studie PROpel beobachtet wurde, entspricht der Inzidenz, die in der Literatur bei Patienten mit Prostatakrebs berichtet wird (22, 23). Insbesondere Patienten mit mCRPC weisen im Vergleich zu Patienten mit anderen onkologischen Erkrankungen eine höhere Inzidenz von Lungenembolien auf (24).

Für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts lag ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib+Abirateron vor, der hauptsächlich auf die PT Übelkeit, Diarrhoe und Stomatitis zurückzuführen ist. Die UE Übelkeit und Diarrhoe sind als Nebenwirkung der Olaparib-Behandlung bereits bekannt. Die Fachinformation geht hinreichend auf das Auftreten und die Handhabung dieser Ereignisse ein. Die UE können durch Therapiepausen, Dosisreduktionen oder durch entsprechende Medikation (beispielsweise Antiemetika) gut behandelt werden.

Bei den UE von besonderem klinischen Interesse traten zwischen beiden Studienarmen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf. Insgesamt sind in beiden Studienarmen nur wenige UE von besonderem klinischen Interesse (<5% je Studienarm in der Gesamtpopulation und $\leq 6\%$ bei Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf) aufgetreten.

Insgesamt zeigt sich ein Sicherheitsprofil zum geringen Nachteil für die Therapie aus Olaparib+Abirateron gegenüber der Vergleichstherapie. Aufgrund des Placebo-kontrollierten Studiendesigns sind diese Nachteile jedoch zu erwarten und zeigten sich in den Gesamtraten jeglicher und schwerer UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, jeweils nur mit einem geringen Ausmaß. Es traten im Allgemeinen die für Olaparib erwarteten Nebenwirkungen mit erhöhtem Risiko auf. Für die Nutzendimension Sicherheit ist somit der **Zusatznutzen** für Patienten der Gesamtpopulation sowie für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung gegenüber der zVT **nicht belegt**.

Schlussfolgerungen zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Studie PROpel zeigt sich, dass Olaparib+Abirateron für die Behandlung von Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, der Vergleichstherapie (Placebo+Abirateron) überlegen ist.

Für die Nutzendimension Mortalität ist der **Zusatznutzen** gegenüber der zVT in der Gesamtpopulation **nicht belegt**. Es zeigt sich jedoch ein numerischer Vorteil. Bei Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für Olaparib+Abirateron im Vergleich zu Abirateron vor. Für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf ergibt sich in der Nutzendimension Mortalität ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen**.

Für die Nutzendimension Morbidität liegt sowohl für die Gesamtpopulation als auch für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT vor. Zurückzuführen ist der beträchtliche Zusatznutzen auf eine jeweils statistisch signifikante und klinisch relevante Verlängerung der Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod und der Zeit bis zur ersten Chemotherapie bei Patienten im Olaparib+Abirateron-Arm. Für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung liegt ferner eine signifikante Verbesserung für die Einzelkomponente des Endpunktes SSRE, Zeit bis zur ersten Strahlentherapie wegen skelettaler Symptome, vor. Gleichzeitig konnten in beiden Studienarmen der allgemeine Gesundheitszustand aufrechterhalten und die typischen krebsbedingten Schmerzen während der gesamten Behandlung kontrolliert werden.

In der palliativen Behandlungssituation, in der sich die mCRPC-Patienten befinden, ist der möglichst lange Erhalt der Lebensqualität ein wichtiges Therapieziel. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität konnte in beiden Studienarmen aufrechterhalten werden. Für die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität ist sowohl für die Gesamtpopulation als auch für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung der **Zusatznutzen** gegenüber der zVT **nicht belegt**.

Auch für die Nutzendimension Sicherheit ist der **Zusatznutzen** sowohl für die Gesamtpopulation als auch für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung gegenüber der zVT **nicht belegt**.

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 somit ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT vor.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Fragestellung

Ziele des vorliegenden Moduls 4A sind die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Olaparib+Abirateron gegenüber der zVT (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1) für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.

Patientenpopulation

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist (1). 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 dargestellt (2, 3).

Intervention

Die Olaparib-Dosis beträgt 300 mg (zwei 150 mg Filmpillen) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von insgesamt 600 mg. Die Gabe von Abirateron erfolgt einmal täglich mit einer Dosis von 1.000 mg mit zweimal täglich 5 mg Prednison oder Prednisolon als Filmpille (10 mg Tagesdosis) (1).

Vergleichstherapie

Ein initiales Beratungsgespräch mit dem G-BA fand am 30.03.2022 statt (Beratungsanforderung 2022-B-013) (4). Ein ergänzendes Beratungsgespräch mit dem G-BA fand am 28.09.2022 statt (Beratungsanforderung 2022-B-190) (5). Unter Berücksichtigung dieser Beratungsgespräche, aktueller Leitlinienempfehlungen, vorangegangener Nutzenbewertungsverfahren sowie des jeweiligen Zulassungsstatus der einzelnen Wirkstoffe wird eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als sachgerechte zVT für das gesamte zugelassene Anwendungsgebiet erachtet. Im Rahmen einer klinischen Studie wird eine Therapie mit Abirateron oder Enzalupamid als geeigneter Komparator erachtet. Für das vorliegende Dossier wird Abirateron als zVT gewählt und der Zusatznutzen auf Basis der pivotalen Phase-III-Studie PROpel abgeleitet.

Patientenrelevante Endpunkte

Die Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens erfolgt anhand der folgenden patientenrelevanten Endpunkte:

Mortalität

- OS

Morbidität

- rPFS
- SSRE
- Zeit bis zur ersten Chemotherapie
- Patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität:
 - BPI-SF
 - EQ-5D VAS

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Patientenberichtete Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität:
 - FACT-P

Sicherheit

- UE

Studientypen

Die Nutzenbewertung von Olaparib+Abirateron erfolgt auf Basis von RCT.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Die Kriterien zum Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung werden in der nachfolgenden Tabelle 4-2 dargestellt.

Tabelle 4-2: Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Studienpopulation	Erwachsene Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	Abweichende Studienpopulation
Intervention	Olaparib+Abirateron mit Prednison oder Prednisolon (gemäß Fachinformation): zweimal täglich 300 mg Olaparib (Filmtablette) sowie einmal täglich 1.000 mg Abirateron (Filmtablette) plus zweimal täglich 5 mg Prednison oder Prednisolon (Filmtablette)	<ul style="list-style-type: none"> • Jegliche andere Darreichungsform bzw. Dosis- oder Therapieschema abweichend von der Fachinformation • Anwendung von Olaparib mit anderen Wirkstoffen als Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon
Vergleichstherapie	Therapie nach ärztlicher Maßgabe: Abirateron mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid	Abweichende Vergleichstherapie
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte aus einer der genannten Kategorien
Studientyp	RCT	Nicht randomisierte, unkontrollierte Studien; nicht-klinische Studien; Case Reports, Case Series
Studiendauer	Keine Einschränkung	-

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Publikationstyp^a	<ul style="list-style-type: none"> • Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht • Publikation in englischer oder deutscher Sprache 	<ul style="list-style-type: none"> • Reviews • Nachrichtenartikel • Meeting-Abstracts oder Poster • Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse • In der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche gefunden wurden.
<p>a: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden, (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden. Studien, die im Rahmen der Studienregistersuche bereits identifiziert wurden, wurden für die bibliografische Literaturrecherche nicht berücksichtigt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Die Ein- und Ausschlusskriterien basieren auf dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet von Olaparib. Die Intervention wurde entsprechend der Zulassung gewählt (1). Zweckmäßige Komparatoren wurden entsprechend der im Rahmen der bestimmten zVT als geeignet erachtete Therapien gewählt (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.2).

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Zur Identifizierung relevanter Primärpublikationen wurde am 15.11.2022 eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Die Recherche erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung und wurde auf der Suchoberfläche OVID einzeln in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und CCTR durchgeführt. Die Suchstrategie war jeweils in Blöcken getrennt nach Indikation und Studientypen aufgebaut und wurde dabei auf die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suchen in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurden auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Für MEDLINE und EMBASE erfolgte darüber hinaus eine Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf RCT unter der Verwendung des in der Verfahrensordnung (VerfO) empfohlenen Wong-Filters (7, 25). In MEDLINE wurde zusätzlich der Cochrane-Filter verwendet (26). Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche nach Studien in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurde am 15.11.2022 gemäß Dossiervorlage in den Datenbanken clinicaltrials.gov, dem Studienregister der europäischen Union (EU-CTR), dem Suchportal der WHO (ICTRP) sowie dem Suchportal für klinische Daten der EMA durchgeführt. Die Suche nach Studien in AMIce wurde aufgrund einer technischen Störung der Datenbank am 17.11.2022 durchgeführt. Die Suchen wurden an die jeweilige Datenbank angepasst und sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Für die im Dossier dargestellte Studienregistersuche wurde das folgende Vorgehen zur Minimierung der Synonyme angewendet: Die Suche wurde anhand der einzelnen Synonyme der beiden Wirkstoffe Olaparib und Abirateron aus der bibliografischen Literaturrecherche durchgeführt. Anschließend wurde für jeden Wirkstoff geprüft, ob das Synonym mit der größten Trefferzahl alle Treffer der anderen Synonyme einschließt, um die Anzahl der Synonyme zu minimieren. Die Synonyme eines Wirkstoffes, die alle Treffer abdecken, werden mit einer UND-Verknüpfung mit den Synonymen des zweiten Wirkstoffes gesucht. Im vorliegenden Fall kann in allen drei Registern nach „Olaparib UND Abirateron“ gesucht werden, um alle verfügbaren Einträge zu identifizieren.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Zur Identifizierung relevanter RCT aus veröffentlichten Beschlüssen und Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V wurde die Internetseite des G-BA mittels der Suchbegriffe Olaparib, Lynparza sowie der Synonyme AZD-2281; AZD2281; AZD 2281; AZD-221; AZD221; AZD 221; ku-0059436; ku0059436; ku 0059436; ku-59436; ku59436; ku 59436; mk-7339; mk7339; mk 7339; 763113-22-0 durchsucht (Suchzeitpunkt: 15.11.2022). Die verwendeten Suchbegriffe wurden als Synonym für relevante Studien verwendet. Die Ergebnisse wurden hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung auf ihre Relevanz überprüft.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Bibliografische Literaturrecherche

Die in der Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien zunächst von zwei Personen unabhängig voneinander nach Titel und Abstract auf ihre Relevanz hin selektiert. Diskrepanzen wurden durch Diskussion und, falls notwendig, unter Hinzunahme einer dritten Person aufgelöst. Publikationen, die auf diese Weise nicht sicher ausgeschlossen werden konnten, wurden im Folgenden im Volltext gesichtet und anhand der Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Personen unabhängig voneinander selektiert. Diskrepanzen wurden in diesem Schritt ebenfalls durch Diskussion und, falls notwendig, unter Hinzunahme einer dritten Person aufgelöst. Als relevant identifizierte Publikationen wurden dem Studienpool hinzugefügt (Abschnitt 4.3.1.1.5). Die Liste der im Volltext ausgeschlossenen Studien ist unter Angabe des Ausschlussgrundes in Anhang 4-C hinterlegt.

Suche in Studienregistern

Die in der Studienregistersuche identifizierten Datenbankeinträge wurden unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Personen unabhängig auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen wurden durch Diskussion und, falls notwendig, unter Hinzunahme einer dritten Person aufgelöst. Als relevant identifizierte Studien wurden dem Studienpool hinzugefügt (Abschnitt 4.3.1.1.5). Die Liste der ausgeschlossenen Studien unter Angabe des Ausschlussgrundes ist in Anhang 4-D hinterlegt.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Die bei der Suche auf der Internetseite des G-BA identifizierten Datenbankeinträge wurden unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Personen unabhängig auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen wurden durch Diskussion und, falls notwendig, unter Hinzunahme einer dritten Person aufgelöst. Als relevant identifizierte Datenbankeinträge wurden dem Studienpool hinzugefügt (Abschnitt 4.3.1.1.5). Eine Darstellung der ausgeschlossenen Datenbankeinträge erfolgt gemäß VerFO nicht.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte sowie des Verzerrungspotenzials erfolgte auf Studien- und Endpunktebene für die Studie PROpel. Hierzu wurden, sofern möglich, Angaben des Studienprotokolls, des statistischen Analyseplans, der Studienberichte, des Registerberichts und der Publikation miteinander verglichen (10, 23, 27-29). Die verwendeten Methoden zur Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials richten sich nach den Vorgaben des G-BA und IQWiG (7, 8). Die Einstufungen zu Verzerrungsaspekten auf Studien- und Endpunktebene sind in Anhang 4-F dargestellt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Informationen zum Design und der Methodik wurden aus dem Studienprotokoll, dem statistischen Analyseplan und den Studienberichten der Studie PROpel entnommen (10, 27-29). Die Beschreibung erfolgte anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements und ist inklusive der Darstellung des Patientenflusses in Anhang 4-E hinterlegt.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Daten der doppelt-verblindeten, randomisierten und kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie PROpel.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika für Demographie, Krankheitscharakteristika und Vorbehandlung, die in der Studie PROpel erhoben wurden, werden in Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4 dargestellt.

Tabelle 4-3: Patientencharakteristika (Demografie) der Studie PROpel

Parameter	PROpel
Demografie	
Alter (in Jahren)	n MW (SD) Median (Min; Max)
Altersgruppen (n (%))	<65 Jahre ≥65 Jahre
Abstammung (n (%))	Ureinwohner Amerikas oder Alaskas Asiatisch Einheimische Hawaiianer oder andere Pazifikinsulaner Schwarz oder Afroamerikanisch Weiß Andere Fehlend
Ethnische Herkunft (n (%))	Hispanisch oder Latino Nicht hispanisch oder Latino Fehlend
Gewicht zu Baseline (in kg)	n MW (SD) Median (Min; Max)
Region (n (%))	Asien Europa Nord- und Südamerika
Datenquelle: (10). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Tabelle 4-4: Patientencharakteristika (Krankheitscharakteristika und Vorbehandlung) der Studie PROpel

Parameter	PROpel
Krankheitscharakteristika	
Lokalisation des Primärtumors (n (%))	Prostata Andere
Histologischer Typ (n (%))	Adenokarzinom Andere
Gleason-Score (n (%))	1-10 Fehlend

Parameter	PROpel
Primärtumor TNM-Klassifikation zu Baseline (n (%))	Alle Klassen von T0-T4 Fehlend
Regionale Lymphknoten TNM-Klassifizierung (n (%))	Alle Klassen von N0-NX Fehlend
Fernmetastasen TNM-Klassifikation (n (%))	Alle Klassen von M0-M1c Fehlend
Dauer von der ursprünglichen Diagnose bis zur Randomisierung (in Monaten)	n MW (SD) Median (Min; Max)
Dauer von der mCRPC-Diagnose bis zur Randomisierung (in Monaten)	n MW (SD) Median (Min; Max)
Dauer von der letzten Progression bis zur Randomisierung (in Monaten)	n MW (SD) Median (Min; Max)
Art der Prostatakrebs-Progression (n (%))	PSA-Progression Radiologische Progression Beides Fehlend
ECOG-PS (n (%))	0-1 Fehlend
Schmerz zu Baseline (gemäß BPI-SF Frage 3) (n (%))	0 (kein Schmerz) >0-<4 (milder Schmerz) 4-<6 (moderater Schmerz) ≥6 (starker Schmerz) Fehlend
Symptomatik zu Baseline	Asymptomatisch/mild symptomatisch Symptomatisch Fehlend
PSA zu Baseline (in µg/l)	n MW (SD) Median (Min; Max)
Hämoglobin zu Baseline (in g/l)	n MW (SD) Median (Min; Max)
Alkalische Phosphatase zu Baseline (in µkat/l)	n MW (SD) Median (Min; Max)
Laktatdehydrogenase zu Baseline (in µkat/l)	n MW (SD) Median (Min; Max)

Parameter	PROpel
Albumin zu Baseline (in g/l)	n MW (SD) Median (Min; Max)
Kreatinin zu Baseline (in µmol/l)	n MW (SD) Median (Min; Max)
Lokalisation des Tumors (n (%))	Prostata und angrenzende Strukturen Lokoregionale Lymphknoten Entfernte Lymphknoten Knochen Atemwege Leber Andere lokal fortgeschrittene Regionen Andere weit entfernte Regionen Andere
HRR-Mutationsstatus ctDNA (n (%))	HRR-mutiert HRR-Wildtyp Unbekannt
HRR-Mutationsstatus Tumorgewebe (n (%))	HRR-mutiert HRR-Wildtyp Unbekannt
HRR-Mutationsstatus Keimbahn (n (%))	HRR-mutiert HRR-Wildtyp Unbekannt
Vorbehandlung	
Vorherige krankheitsbezogene Behandlungsmodalitäten (n (%))	Immuntherapie Hormonelle Therapie Zytotoxische Chemotherapie Zielgerichtete Therapie Radiotherapie Andere
Vorherige Radiotherapie (n (%))	Ja Nein Behandlung
Vorherige Orchiektomie (n (%))	Bilaterale Orchiektomie Orchiektomie
Lokale Therapie mit kurativer Intention für das Prostatakarzinom (n (%))	Radikale Prostatektomie Definitive Strahlentherapie der Prostata
Vorherige Behandlung mit Antiandrogenen der ersten Generation (n (%))	Bicalutamide Flutamide Nilutamide

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter	PROpel
Behandlung mit Antiandrogenen der zweiten Generation vor dem mCRPC-Stadium (n (%))	Enzalutamid Apalutamid Darolutamid
Vorherige Docetaxel-Behandlung während der neoadjuvanten/adjuvanten Behandlung von lokalisiertem Prostatakrebs (n (%))	Ja Nein
Vorherige Docetaxel-Behandlung im mHSPC-Stadium (n (%))	Ja Nein
Ausgewählte Begleittherapien	
Ausgewählte Begleittherapien während der Studiendauer	Opioide zur Behandlung von Krebschmerzen Bisphosphonate Andere Medikamente, die die Knochenstruktur und Mineralisierung beeinflussen Radiotherapie
Datenquelle: (10). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Im Folgenden werden die patientenrelevanten Endpunkte der eingeschlossenen Studie PROpel benannt und ihre Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität dargestellt:

Mortalität

- OS

Morbidität

- rPFS
- SSRE
- Zeit bis zur ersten Chemotherapie
- Patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität:
 - Schmerz: BPI-SF
 - Allgemeiner Gesundheitszustand: EQ-5D VAS

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Patientenberichtete Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität:
 - FACT-P-Subskalen und Gesamtscore

Sicherheit

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Therapieabbrüche aufgrund von UE
- UE von besonderem klinischen Interesse
 - Gesamtrate
 - Schwer (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Schwerwiegend
- UE, SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) dargestellt nach SOC und PT gemäß den Vorgaben des G-BA bezüglich der Mindesthäufigkeiten. Es wurde dabei die konservativste Schwelle gewählt.

4.2.5.2.2.1 Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Operationalisierung

Das Gesamtüberleben war in der Studie PROpel definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache, unabhängig davon, ob der Patient zum Zeitpunkt des Todes die ihm in der Studie zugeordnete Therapie abgebrochen hat oder bereits eine nachfolgende Krebstherapie erhielt. Patienten, von denen nicht bekannt war, ob sie vor dem Zeitpunkt des Datenschnitts bereits verstorben waren, wurden zum letzten bekannten Datum vor dem Datenschnitt, an dem der Patient noch am Leben war, zensiert. In der Woche nach dem Datenschnitt wurden Kontrollanrufe bei den Patienten getätigt, um zu überprüfen, ob die Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben waren. Wenn dies durch den Anruf bestätigt wurde oder der Patient nach dem Datenschnitt verstorben ist, wurde der Patient zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert (27-29).

Die Imputation unvollständiger Todestage wird in der folgenden Tabelle 4-5 dargestellt.

Tabelle 4-5: Imputation fehlender Daten in der Studie PROpel

Imputation unvollständiger Todestage	PROpel
Fehlender Tag	Erster Tag des Monats
Fehlender Monat	Januar des Todesjahres
Datenquelle: (28). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Validität

Der Tod eines Patienten ist objektiv mess- und definierbar. Die Validität des Endpunktes ist daher gegeben.

Patientenrelevanz

Die Verlängerung des Überlebens ist gemäß § 2 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) sowie § 3 des Kapitel 5 der Verfo ein patientenrelevanter Endpunkt und von direktem Nutzen für den Patienten (7, 30).

4.2.5.2.2 Morbidität

Radiologisches progressionsfreies Überleben (rPFS)

Operationalisierung

Der Endpunkt progressionsfreies Überleben umfasste das rPFS nach Einschätzung der Prüffärzt:innen. Weiterhin wurde eine Sensitivitätsanalyse des Endpunktes rPFS nach Einschätzung des BICR durchgeführt (Abschnitt 4.2.5.4). Das rPFS wurde operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt eines der folgenden Ereignisse: radiologisch festgestellte Progression nach Einschätzung der Prüffärzt:innen bzw. des BICR oder Tod aus jeglichen Gründen (bei fehlender Progression), unabhängig davon, ob der Patient die Studienmedikation abbrach oder vor Progression eine andere Antitumorthérapie erhielt. Die radiologische Progression wurde über die Response Evaluation Criteria In Solid Tumors-Kriterien Version 1.1 (RECIST 1.1) für das Weichteilgewebe und die Prostate Cancer Working Group-Kriterien Version 3 (PCWG-3) für metastatische Knochenläsionen erhoben (Tabelle 4-6).

Tabelle 4-6: Definition eines rPFS-Ereignisses nach RECIST 1.1 und PCWG-3

Radiologische Bildgebung	Kriterien für eine Progression
Progression im Weichteilgewebe (RECIST 1.1)	
CT oder MRT	<p>Eine Progression nach RECIST 1.1 ist definiert als mindestens eins der folgenden Progressionsereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Progression von TL^a</u>: Eine $\geq 20\%$-ige Zunahme der Summe der Durchmesser der TL und eine absolute Zunahme von ≥ 5 mm (Referenz: kleinste Summe der Durchmesser während der Studie einschließlich der Baseline-Erhebung) • <u>Progression von NTL^b</u>: Eindeutiges Fortschreiten bestehender NTL: Ein eindeutiges Fortschreiten kann auf ein bedeutendes Fortschreiten in nur einer Läsion oder in mehreren Läsionen zurückzuführen sein. • <u>Neue Läsionen</u>: Das Auftreten neuer Läsionen zählt als Progression, unabhängig von der Progression in TL und NTL.

Radiologische Bildgebung	Kriterien für eine Progression
Metastatische Knochenläsionen (nach PCWG-3)	
Knochenscan	<p>Eine Progression nach PCWG-3 ist wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Erste Visite nach Baseline (Woche 8)^c</u>: Wenn ≥ 2 neue metastatische Knochenläsionen auf dem Knochenscan bei der ersten Visite nach der Baseline beobachtet werden, muss ein Bestätigungsscan, der bei der nächsten planmäßigen Visite (und mindestens sechs Wochen später) durchgeführt wird, ≥ 2 neue metastatische Knochenläsionen zeigen (für insgesamt ≥ 4 neue metastatische Knochenläsionen seit der Baseline-Bewertung). • <u>Alle weiteren Visiten nach Baseline</u>: Bei Patienten, bei denen bei der ersten Visite nach der Baseline keine Progression festgestellt wurde, dient der Scan dieser ersten Visite nach der Baseline nun als neue Referenz für alle nachfolgenden Scans, d. h. unter der Annahme, dass alle Visiten planmäßig durchgeführt werden, werden alle Knochenscans nach Woche 8 mit dem Scan von Woche 8 verglichen. Werden auf den Scans, die nach der ersten Visite nach der Baseline-Bewertung im Vergleich zur neuen Referenz gewonnen wurden, ≥ 2 neue metastatische Knochenläsionen beobachtet, muss ein Bestätigungsscan, der vorzugsweise spätestens bei der nächsten planmäßigen Visite und mindestens sechs Wochen später durchgeführt wird, das Fortbestehen oder eine Zunahme der ≥ 2 metastatischen Knochenläsionen zeigen.
<p>Datenquelle: (27).</p> <p>a: Es können zu Baseline maximal fünf TL pro Patient definiert werden, von denen ≤ 2 Läsionen pro Organ auftreten dürfen. Als TL können diejenigen Läsionen definiert werden, die ≥ 10 mm im längsten Durchmesser sind (mit Ausnahme von Lymphknoten, die im kürzesten Durchmesser ≥ 15 mm sein müssen).</p> <p>b: Alle Läsionen, die zu Baseline nicht als TL festgelegt wurden, sind als NTL definiert. Diese müssen zwar nicht vermessen werden, aber ihr Status muss über alle Visiten verfolgt werden.</p> <p>c: Der erste Knochenscan, der nach der Baseline durchgeführt wurde, galt als „8-Wochen-Scan“, unabhängig davon, ob er in Woche 8 oder bei einer außerplanmäßigen Untersuchung durchgeführt wurde.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Die Baseline-Erhebungen für alle bildgebenden Verfahren sollten nicht länger als 28 Tage vor und idealerweise so kurz wie möglich vor Beginn der Studienbehandlung durchgeführt werden. Die weiteren Erhebungen finden zu Baseline, alle 8 Wochen (± 7 Tage) bis Woche 24, und danach alle 12 Wochen (± 7 Tage) bis zur Progression statt (27).

Patienten, bei denen die Krankheit gemäß RECIST 1.1 oder PCWG-3 nicht fortgeschritten ist und die zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstorben sind, werden zum Zeitpunkt ihrer letzten verfügbaren RECIST 1.1- und PCWG-3-Bewertungen zensiert (wenn die Bildgebung zur gleichen Visite durchgeführt wurde). Wenn die beiden Bewertungen zu unterschiedlichen Visiten durchgeführt wurden, wird zum Zeitpunkt der früheren dieser beiden letzten auswertbaren Bildgebungen zensiert. Findet ein rPFS-Ereignis direkt nach zwei aufeinander folgenden verpassten Visiten statt, wird der Patient zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Erhebung zensiert. Wurden RECIST 1.1- und PCWG-3-Bewertung zu unterschiedlichen Visiten durchgeführt, wurde zum früheren Zeitpunkt zensiert. Liegen für einen Patienten keine Baseline- oder Post-Baseline-Erhebungen vor, wird dieser an Tag 1 zensiert, mit Ausnahme er verstirbt innerhalb des Zeitfensters der ersten beiden geplanten Visiten (bis Tag 120) (28).

Validität

Das rPFS wurde über bildgebende Verfahren gemäß den Kriterien nach RECIST 1.1 und PCWG-3 standardisiert erhoben, ist somit gut quantifizierbar und erfasst den Tumorprogress direkt im Rahmen einer Antitumorthherapie. Eine Vergleichbarkeit der Zentren ist durch die zusätzlichen Auswertungen des BICR (Sensitivitätsanalyse) gewährleistet. Die Krankheitsprogression ist aufgrund der genannten Kriterien über das rPFS objektiv bewertbar.

Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) erkennt das progressionsfreie Überleben (Progression-Free Survival, PFS) als klinisch relevanten Endpunkt an, da dieser auch bei kleinen Fallzahlen und einer kurzen Studiendauer robuste Aussagen über die Effektivität eines Arzneimittels ermöglicht (31). Das PFS wird daher häufig, wie auch in der zulassungsbegründenden Studie PROpel zu Olaparib, als primärer Endpunkt in onkologischen Studien verwendet (29).

Patientenrelevanz

Ein wichtiges Ziel bei der Therapie einer unheilbaren Erkrankung wie dem mCRPC ist die möglichst lange Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung und das Hinauszögern der damit assoziierten patientenrelevanten Folgen, wie z. B. des Auftretens von tumorassoziierten Symptomen und der daraus ggf. resultierenden Notwendigkeit einer weiteren Therapie mit für die Patienten belastenden und oft schwerwiegenden Nebenwirkungen, sofern der Patient nicht nur noch eine palliative Supportivtherapie zur Symptomlinderung erfahren kann. Die Bewertung des rPFS als eigenständiger und patientenrelevanter primärer Endpunkt entspricht der Einschätzung der EMA (32). In den Antworten der Gruppe der wissenschaftlichen Berater des Komitees für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) zur Revision der Krebsbehandlungsleitlinien wird ausgeführt, dass das Gesamtüberleben häufig den wichtigsten und überzeugendsten Endpunkt zum klinischen Nutzen darstellt. Dennoch ist auch eine Verbesserung des PFS als ein klinisch- und patientenrelevanter Endpunkt anzusehen. Dies beruht aus Sicht der EMA auf der Bedeutung der Verzögerung einer Verschlechterung der Symptomatik und der Verzögerung des Beginns einer Folgetherapie (33). Das rPFS ist somit unmittelbar patientenrelevant.

Ein Progress geht i. d. R. mit der Verschlechterung bzw. Verstärkung der bereits vorhandenen Krankheitssymptome oder aber mit der Entwicklung neuer Symptome einher. Verursacht werden diese durch das Wachstum des Tumors und die Streuung in benachbarte oder weiter entfernte Organe. Für die Patienten, vor allem aber für jene, die keine oder nur eine milde Symptomatik trotz metastasierter Erkrankung aufweisen, ist eine Progression der Erkrankung somit unmittelbar relevant, da sie mit einer Verschlechterung des Krankheitszustands und der Lebensqualität einhergeht. Neben Symptomen, die typisch für eine nicht heilbare Krebserkrankung sind (z. B. Tumorschmerz, Fatigue, schlafbezogene Erkrankungen bzw. nächtliche Unruhe, Übelkeit und Erbrechen, Angst und Depression (34), sowie eine Myelosuppression, ggf. gepaart mit Anämie und/oder Panzytopenie), werden die Patienten durch krankheitsspezifische Symptome in ihrem Alltag stark eingeschränkt.

Hierzu zählen unter anderem starke Schmerzen im Bereich der Knochenmetastasen, je nach Lokalisation im Bereich der Wirbelsäule mit potenzieller Ausstrahlung in die Extremitäten (z. B. Ischiasschmerzen) und ggf. neurologische Symptome wie Taubheitsgefühl, motorische Schwäche oder Lähmungserscheinungen bis hin zur Querschnittslähmung. Weitere Symptome umfassen u. a. einen vermehrten Harndrang, Schwierigkeiten beim Wasserlassen oder bei der Darmentleerung sowie einen schwachen oder unterbrochenen Harnfluss mit Harnabflussbehinderung und Harnstau bis hin zu Nierenfunktionsbeeinträchtigung. Bei schweren Verläufen kann eine Einleitung supportiver Maßnahmen wie eine Harnleiterschienung notwendig werden. Des Weiteren kann sich der Progress durch Blut im Urin oder in der Samenflüssigkeit sowie einem verminderten Samenerguss äußern (35, 36). Eventuell auftretende Myelosuppressionen aufgrund der Knochenmarkskarzinose gepaart mit Anämie und/oder Panzytopenie können ggf. eine Supportivtherapie und Transfusionspflicht bedingen. Eine Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung trägt somit dazu bei, die Lebensqualität der Patienten möglichst lange aufrecht zu erhalten. Vor allem wird den Patienten dadurch ein Erhalt ihrer Mobilität und Selbstständigkeit, ggf. auch der Erhalt der Arbeitsfähigkeit und eine Verzögerung einer weiteren Pflegebedürftigkeit ermöglicht. Darüber hinaus verlängert sich somit auch die Zeit bis zur Verabreichung einer Folgetherapie und den damit assoziierten Nebenwirkungen. In Abhängigkeit von den Vortherapien können hierdurch die physischen Belastungen, die insbesondere durch eine Chemotherapie einhergehen, möglichst lange vermieden werden.

Ein Progress bedeutet neben der physischen Belastung gleichzeitig auch eine psychische Belastung für die Patienten. Die häufigsten psychischen Symptome von Patienten mit einem Prostatakarzinom umfassen die Sorge vor dem Tumor selbst und der fehlenden Wahrscheinlichkeit einer möglichen Heilung, Depression, sowie die Angst vor einem Krankheitsprogress, vor den möglichen Ergebnissen weiterer Tumortests in der Zukunft und vor einem bevorstehenden Tod (37). Diese Ängste können sich bei einem Progress verstärken und sich somit negativ auf die Lebensqualität der Patienten auswirken. Studien zeigen, dass der Erhalt oder die Verbesserung der Lebensqualität einen sehr wichtigen Faktor für die Therapieentscheidung bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom darstellt, wobei es ein wichtiges Kriterium für die Patienten ist, ob eine Chemotherapie möglichst lange hinausgezögert werden kann (siehe auch Modul 3, Abschnitt 3.2.2) (38, 39). Die Verzögerung der Progression der Grunderkrankung kann somit zur Erhaltung der vorhandenen Lebensqualität, Mobilität und Selbstständigkeit beitragen.

Zusammenfassend ist die möglichst lange Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung bei Patienten mit mCRPC ein wichtiges Ziel, welches zum Erhalt der Lebensqualität beiträgt. Ein Progress der Erkrankung stellt für die Patienten eine enorme Belastung, sowohl physisch als auch psychisch dar. Demzufolge ist das rPFS ein patientenrelevanter Endpunkt.

Symptomatische skelettbezogene Komplikation (SSRE)

Operationalisierung

Der Endpunkt SSRE wird als Ereigniszeitanalyse dargestellt. Die Zeit bis zur ersten symptomatischen skelettbezogenen Komplikation ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines oder einer Kombination der folgenden skelettbezogenen Komplikationen:

- Strahlentherapie zur Vermeidung oder Linderung skelettaler Symptome
- Auftreten einer neuen symptomatischen, pathologischen Knochenfraktur (sowohl vertebral als auch nicht-vertebral). Als pathologische Knochenfraktur werden solche Frakturen durch Prüfärzt:innen bewertet, die mit einem geringen oder keinem Trauma verbunden sind und an einer Stelle mit Knochenmetastasen aufgetreten sind. Eine radiologische Dokumentation musste vorliegen.
- Auftreten einer Rückenmarkskompression. Eine radiologische Dokumentation musste vorliegen.
- Orthopädisch-chirurgischer Eingriff wegen Knochenmetastasen

Patienten, für die kein SSRE dokumentiert wurde, wurden am Tag der letzten SSRE-Erhebung zensiert (28, 29).

Die Erhebung von SSRE erfolgte in jeder Visite von Randomisierung bis einschließlich der Visite des Behandlungsabbruchs (bis Woche 13 alle 14 Tage, anschließend alle vier Wochen). Bei Patienten, die die Studienmedikation aus anderen Gründen als objektive Krankheitsprogression abbrechen, aber in der Studie verblieben, wurden SSRE in jeder Visite bis zur Krankheitsprogression erhoben.

Validität

Der G-BA hat bereits in früheren Verfahren zum Prostatakarzinom die oben beschriebene Operationalisierung als valide anerkannt (40-42).

Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom sollte Patienten mit Knochenmetastasen eine oder mehrere der folgenden Therapieoptionen angeboten werden: medikamentöse Schmerztherapie, lokale Strahlentherapie oder operative Intervention (i. d. R. in Kombination mit einer Strahlentherapie). Dabei soll eine Strahlentherapie verstärkt eingesetzt werden, wenn persistierende lokalisierte Knochenschmerzen vorliegen, bei einer drohenden Rückenmarkskompression (ggf. nach operativer Behandlung) oder bei einem erhöhten Frakturrisiko (3). Die Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts Zeit bis zur ersten symptomatischen skelettbezogenen Komplikation bilden somit den klinischen Alltag in der Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms ab.

Patientenrelevanz

Bei 70-90% der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom treten Knochenmetastasen auf (11, 12, 43), welche zu SSRE führen können. Jedoch können auch bestimmte Medikationen wie die konventionelle Androgendeprivationstherapie (ADT) den natürlichen Prozess der mit zunehmendem Alter abnehmenden Knochendichte beschleunigen und somit das Risiko der Patienten für die Entwicklung einer Osteoporose („Knochenschwund“) erhöhen (44). Solche Ereignisse sind für die Patienten direkt spürbar und müssen i. d. R. operativ oder mittels Bestrahlung versorgt werden, da sie durch den verursachten Schmerz den Alltag (z. B. Mobilität, Arbeitsfähigkeit, Selbstständigkeit) und die Lebensqualität der Patienten schwer beeinträchtigen. Darüber hinaus konnte in einer Studie ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten von SSRE und einer Verkürzung des Gesamtüberlebens gezeigt werden (45). Gerade die Kontrolle von Knochenschmerzen, verursacht durch Knochenmetastasen, wird von mCRPC-Patienten als sehr wichtig empfunden (siehe auch Modul 3A, Abschnitt 3.2.2) (39).

Neben den Schmerzen begünstigen Knochenmetastasen ebenfalls das Auftreten von Rückenmarkskompressionen, die als stark belastend durch die Patienten wahrgenommen werden und somit eine hohe Patientenrelevanz haben. Die Rückenmarkskompression ist eine durch eine Quetschung verursachte schwere Form der Rückenmarksverletzung, die als medizinischer Notfall eingestuft wird und sofort behandelt werden muss (46). Sie kann bei bis zu 12% aller Patienten mit einem mCRPC auftreten (47). Für den Patienten bedeutet das Eintreten einer Rückenmarkskompression den Verlust der Eigenständigkeit im Alltag und eine starke Pflegebedürftigkeit. Es handelt sich somit um einen bedeutenden Einschnitt in die Lebensqualität der Patienten. Zusätzlich ist die Prognose bei Eintreten einer Rückenmarkskompression äußerst ungünstig: das mediane Gesamtüberleben beträgt nur ca. 1,5 bis 6 Monate. Die Verbesserung der Motorik gilt wiederum als entscheidender Faktor, um das Gesamtüberleben zu verlängern (48, 49). Eine Verlängerung der Zeit bis zur ersten SSRE ist somit unmittelbar patientenrelevant.

Dieser Endpunkt und seine Einzelkomponenten sind unmittelbar patientenrelevant und bilden die Komplikationen von mCRPC-Patienten aus dem klinischen Alltag ab. Die aktuelle S3-Leitlinie berücksichtigt in ihren Therapieempfehlungen daher das Vorliegen von Schmerzen aufgrund von Knochenmetastasen und das Risiko von Frakturen bzw. einer Rückenmarkskompression (3). Auch der G-BA hat diesen zusammengesetzten Endpunkt sowie seine Einzelkomponenten bereits in früheren Verfahren zum Prostatakarzinom als patientenrelevant eingestuft (40, 50).

Zeit bis zur ersten Chemotherapie

Operationalisierung

Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Chemotherapie wird definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten zytotoxischen Chemotherapie zur Behandlung des mCRPC nach Abbruch der randomisierten Behandlung oder dem Tod aus jeglicher Ursache, je nachdem, was früher eintritt. Dies schließt jede erste zytotoxische Chemotherapie ein, unabhängig von der Therapielinie, d. h. Chemotherapien können auch dann berücksichtigt werden, wenn sie als zweite Folgebehandlung oder später begonnen werden, sofern Daten verfügbar sind. Die Analyse basiert auf Patienten ohne jede Chemotherapie für vorherige Krankheitsstadien ihres Prostatakarzinoms.

Wenn das Startdatum der nachfolgenden Chemotherapie teilweise fehlt, wird das fehlende Datum wie folgt imputiert:

- Fehlender Tag: 1. des Monats
- Fehlender Tag und Monat: Datum des Behandlungsabbruchs

Alle Patienten, von denen nicht bekannt ist, dass sie zum Zeitpunkt der Analyse verstorben sind, und von denen nicht bekannt ist, dass sie eine nachfolgende Chemotherapie erhalten haben, werden zum letzten bekannten Zeitpunkt zensiert, an dem sie keine weitere Therapie erhalten haben, d. h. zur letzten Visite, bei der dies bestätigt wurde. Wenn ein Patient die Studie aus einem anderen Grund als dem Tod vor der ersten Folgetherapie beendet hat, werden diese Patienten zum frühesten der beiden Zeitpunkte zensiert, an dem sie nachweislich noch am Leben sind und die Studie beenden.

Validität

Der G-BA hat bereits in früheren Verfahren zum Prostatakarzinom und zum Mammakarzinom den Endpunkt Zeit bis zur ersten Chemotherapie bewertet (14-16). Als valide werden demnach Analysen auf Basis von Patienten angesehen, die im bisherigen Behandlungsverlauf noch keine Chemotherapie erhalten hatten, d. h. für welche die in der Analyse als Ereignis gewertete Chemotherapie die erste zur Behandlung der Erkrankung ist (14). Des Weiteren steht hinter jeder Entscheidung für eine Chemotherapie eine medizinische Notwendigkeit, die von Ärzt:innen und Patienten unter Berücksichtigung aller alternativen Behandlungsmöglichkeiten getroffen wird. Begründungen für die Wahl einer Folgetherapie konnten im elektronischen Prüfbogen (electronic Case Report Form, eCRF) zur Studie dokumentiert werden (51).

Patientenrelevanz

Die Ursache für die Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie ist in der Regel die Krankheitsprogression. Darüber hinaus ist die Gabe einer Chemotherapie mit erheblichen Nebenwirkungen assoziiert, welche die Lebensqualität der Patienten spürbar beeinflussen und welche aufgrund von lebensbedrohlichen Toxizitäten einer Überwachung bedarf. Häufige, gravierende Nebenwirkungen umfassen Anämie, Neutropenie, Leukopenie, Alopezie, Durchfall, Fatigue, Asthenie, Stomatitis und Rückenschmerzen. Weiterhin leiden Patienten unter dem Stigma, das mit Haarverlust einhergeht, sowie der Häufigkeit von notwendigen Arztbesuchen bzw. Klinikaufenthalten. Diese und weitere psychische Belastungen und die damit einhergehenden Auswirkungen auf das Sozialleben der Patienten schränken die Patienten in ihrer Lebensqualität maßgeblich ein (13, 52-55). Das Hinauszögern einer zytotoxischen Chemotherapie und der damit verbundenen Erhaltung der Lebensqualität sowie Symptomatik und der Vermeidung von Chemotherapie-induzierten Nebenwirkungen ist für die Patienten unmittelbar patientenrelevant.

Patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität

Operationalisierung – Allgemein

Für die Erhebung der Fragebögen (BPI-SF, FACT-P und EQ-5D-5L) erhielten die Patienten ein elektronisches Handgerät mit nach Hause, auf dem sie die Fragebögen ausfüllen konnten (elektronisch patientenberichtetes Ergebnis (electronic Patient Reported Outcome, ePRO)). Dabei mussten die folgenden Regeln beachtet werden:

- Es musste eine Einweisung für die Bedienung des Handgeräts und für die Fragebögen erfolgen.
- Die Beantwortung der Fragebögen musste zu den gemäß Studienprotokoll geforderten Erhebungszeitpunkten erfolgen und durfte nicht mit Hilfe von Studienpersonal oder Familienangehörigen oder Bekannten erfolgen.
- Sollte die Erhebung der ePRO an einem Visiten-Tag erfolgen, musste die Beantwortung vor der Visite und vor dem Kontakt mit dem Studienpersonal durchgeführt werden.
- Die Reihenfolge zur Beantwortung der ePRO war wie folgt festgelegt: BPI-SF, FACT-P und EQ-5D-5L.

Jedes Studienzentrum musste einen Verantwortlichen und wenn möglich einen Vertreter für die ePRO-Erhebungen bestimmen. Diese Person war für die Einweisung und das Training der Patienten an den Geräten verantwortlich und sollte im Falle von Problemen Hilfestellung geben bzw. an die entsprechenden Stellen verweisen können. Die Wichtigkeit der Erhebung musste den Patienten deutlich gemacht werden, um sie für die Datenerhebung zu motivieren. Die Compliance sollte zu jeder Visite überprüft werden, um Probleme frühzeitig zu erkennen. Falls die Compliance eines Patienten unter 85% fiel, wurde dies automatisch durch das ePRO-System an das Studienzentrum übermittelt. Das Studienpersonal sollte in solchen Fällen die Patienten zu Hause kontaktieren und Hilfestellung geben (27).

BPI-SF*Operationalisierung BFI-SF*

Der BPI-SF ist ein validiertes Messinstrument zur Erhebung der Schmerzen und deren Auswirkung auf den Lebensalltag (56). Er besteht aus vier Einzelfragen und zwei Domänen mit jeweils vier bzw. sieben Fragen:

- Einzelfragen: andere Schmerzen als Alltagsschmerzen (Frage 1), Bereiche, die schmerzen (Frage 2), Behandlungen oder Medikamente gegen Schmerzen (Frage 7) und Schmerzlinderung durch Behandlungen oder Medikamente (Frage 8)
- Domäne zur Schmerzintensität: stärkster Schmerz (Frage 3), geringster Schmerz (Frage 4), durchschnittlicher Schmerz (Frage 5) und momentaner Schmerz (Frage 6)
- Domäne zur Beeinträchtigung durch Schmerzen: allgemeine Aktivität (Frage 9 a), Stimmung (Frage 9 b), Gehvermögen (Frage 9 c), normale Arbeit/Belastbarkeit (Frage 9 d), Beziehung zu anderen Menschen (Frage 9 e), Schlaf (Frage 9 f) und Lebensfreude (Frage 9 g)

Die Fragen aus den Domänen Schmerzintensität und Beeinträchtigung durch Schmerzen wurden auf einer numerischen Skala von 0 bis 10 von den Patienten bewertet, wobei der Wert 0 keinen Schmerzen bzw. keiner Beeinträchtigung und der Wert 10 den schlimmsten vorstellbaren Schmerzen bzw. der stärksten Beeinträchtigung entspricht. Die Auswertung des Fragebogens erfolgte entsprechend des Bewertungshandbuchs (57).

Die vier Fragen in der Domäne zur Schmerzintensität können separat oder gemittelt als zusammengesetzter Score zur Schmerzintensität (in diesem Fall darf keine der vier Antworten fehlen) ausgewertet werden. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden Responderanalysen sowohl zu Frage 3 (stärkster Schmerz) separat als auch zu der Domäne zur Schmerzintensität (Mittelwert der Fragen 3 bis 6) für die Bewertung der Schmerzintensität herangezogen.

Für die Analyse der Domäne zur Beeinträchtigung durch Schmerzen wird der Mittelwert aus den Antworten zu den sieben Fragen gebildet. Der Mittelwert kann zur Analyse verwendet werden, wenn mindestens vier der sieben Fragen ausgefüllt wurden (57).

In der Studie PROpel wurde der BPI-SF täglich an sieben aufeinanderfolgenden Tagen im vier Wochen-Rhythmus vom Patienten ausgefüllt (Woche 1, Woche 5, Woche 9 usw.). Woche 1 galt dabei als Baseline-Wert. Die Erhebung erfolgte über die gesamte Studiendauer bis zwölf Wochen nach bestätigter Krankheitsprogression (27).

Für die Erhebung der patientenberichteten Morbidität mittels BPI-SF werden im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung die folgenden Analysen dargestellt:

- Schmerzprogression (Frage 3):
 - Zeit bis zur ersten Schmerzprogression (Verschlechterung um ≥ 2 Punkte)
 - Mittlere Veränderung des stärksten Schmerzes zu Baseline mittels MMRM-Analyse (supportive Analyse)
- Verschlechterung des Schmerzes (Fragen 3-6, supportive Analyse):
 - Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Schmerzes (Verschlechterung um ≥ 2 Punkte)
- Beeinträchtigung durch Schmerzen (Fragen 9 a-g):
 - Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Beeinträchtigung durch Schmerzen (Verschlechterung um $\geq 1,5$ Punkte)
 - Mittlere Veränderung der Beeinträchtigung durch Schmerzen zu Baseline mittels MMRM-Analyse (supportive Analyse)

Eine klinisch relevante Verschlechterung gilt im vorliegenden Nutzendossier entgegen der Angaben im SAP (28) schon bei der ersten Verschlechterung als erreicht, damit jede einzelne zuerst erlebte Verschlechterung berücksichtigt werden kann, auch wenn sie in einzelnen Fällen reversibel bzw. behandelbar ist. Ein Anhalten der Verschlechterung zur nächsten Visite ist daher nicht notwendig.

Validität

Der Fragebogen BPI-SF ist ein gebräuchliches und standardisiertes Instrument zur Erhebung von Schmerzen bei Krebspatienten und wurde für diese validiert (56). Er wurde bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation Prostatakarzinom vom G-BA als validierter Fragebogen anerkannt (40, 50, 58). Das a priori in den Studienunterlagen definierte Responsekriterium liegt über der vom IQWiG geforderten und vom G-BA akzeptierten Schwelle von 15% der Skalenspannweite (bei einer Skalenspannweite von 10 Punkten entspricht eine Veränderung um 2 Punkte einer Änderung um 20%) und wurde bereits in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation anerkannt (8, 40, 50, 58, 59).

Patientenrelevanz

Das mCRPC ist in Bezug auf das Symptom Schmerz eine heterogene Erkrankung, die sich asymptomatisch, mild symptomatisch oder mit mäßigen bis starken Symptomen äußern kann (3). Knochen sind eine häufige Metastasenlokalisierung bei 70-90% der Patienten (11, 12, 43), wodurch Schmerzen in den Knochen, Frakturen, spinale Kompression, Wirbeleinbrüche sowie weiteren Komplikationen im Bereich des Skeletts entstehen können. Speziell für Patienten mit einem zunächst asymptomatischen oder mild symptomatischen Krankheitsverlauf bedeutet eine Verschlechterung der Schmerzen einen starken Einschnitt in ihren Alltag und ihre Lebensqualität. Für Patienten mit stärker ausgeprägten Schmerzen gilt es, unter einer aktiven Therapie eine Verschlechterung der vorliegenden Schmerzen zu verhindern.

Besonders die möglichst vollständige Kontrolle der Knochenschmerzen hatte in einer Untersuchung von Patientenpräferenzen bei der Therapiewahl unter Patienten mit mCRPC die höchste Priorität (siehe auch Modul 3A, Abschnitt 3.2.2) (39). Schmerzbasierter Endpunkte sind somit unmittelbar patientenrelevant. Auch der G-BA stuft diesen Endpunkt als patientenrelevant ein (40, 50, 58).

EQ-5D VAS

Operationalisierung

Der European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level Version (EQ-5D-5L) ist ein standardisiertes, generisches Instrument zur Beschreibung und Auswertung des Gesundheitszustandes. Er besteht aus zwei Komponenten. Der deskriptive Teil besteht aus Fragen zu den fünf Dimensionen Mobilität, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen, Angst/Niedergeschlagenheit und Selbstversorgung mit jeweils fünf Ausprägungen. Die andere Komponente des EQ-5D ist die visuelle Analogskala (VAS). Es handelt sich hierbei um eine 20 cm lange visuelle, vertikale Skala, auf der der Patient seinen Gesundheitszustand selbst von 0 (schlechtmöglicher momentaner Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheit) einstuft.

In der Studie PROpel wurde die EQ-5D VAS von Tag 1 alle acht Wochen erhoben. Die Erhebung erfolgte über die gesamte Studiendauer bis zwölf Wochen nach bestätigter Krankheitsprogression (27).

Für die Erhebung der patientenberichteten Morbidität mittels EQ-5D VAS werden im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung die folgenden Analysen dargestellt:

- Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte
- Mittlere Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline mittels MMRM-Analyse (supportive Analyse)

Eine klinisch relevante Verschlechterung gilt aus Konsistenzgründen zum Fragebogen FACT-P auch bei der EQ-5D VAS schon bei der ersten Verschlechterung als erreicht, damit jede einzelne zuerst erlebte Verschlechterung berücksichtigt werden kann, auch wenn sie in einzelnen Fällen reversibel bzw. behandelbar ist. Ein Anhalten der Verschlechterung zur nächsten Visite ist daher nicht notwendig.

Validität

Der im Jahr 2009 von der Forschungsgruppe EuroQoL eingeführte EQ-5D-5L Fragebogen ist bereits in über 150 Sprachen verfügbar (60). Die EQ-5D VAS ist ein valides, standardisiertes und sensitives Messinstrument für die indikationsunabhängige Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustandes und dessen Veränderung (61). Eine klinisch relevante Verschlechterung des Gesundheitszustandes wird über eine Veränderung von mindestens 15 Punkten dargestellt. Dieses Responsekriterium entspricht der vom IQWiG geforderten und vom G-BA akzeptierten Schwelle von 15% der Skalenspannweite (bei einer Skalenspannweite von 100 Punkten entspricht eine Veränderung um 15 Punkte einer Änderung um 15%) (8, 59).

Patientenrelevanz

Die Reduktion tumorassoziierter Symptome ist ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen. Die Mehrheit der Patienten zeigt eine Mischung aus unspezifischen und spezifischen Symptomen, die in ihrer Stärke unterschiedlich ausgeprägt sein können. Manche Patienten hingegen sind sogar asymptomatisch (3). Die VAS des EQ-5D gibt den allgemeinen patientenberichteten Gesundheitszustand wieder. Es handelt sich also um den individuellen, vom Patienten direkt wahrgenommenen Gesundheitszustand, der gesamtheitlich unter Einbeziehung aller Faktoren betrachtet wird. Daher wird der Endpunkt EQ-5D VAS als patientenrelevant im Rahmen der patientenberichteten Morbidität angesehen. Auch der G-BA stuft diesen Endpunkt als patientenrelevant ein (15, 40, 62).

4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Patientenberichtete Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: FACT-P

Operationalisierung

Der FACT-P ist ein krankheitsspezifischer und validierter Fragebogen zur Erhebung der krankheitsspezifischen Symptome und Lebensqualität von Patienten mit einem Prostatakarzinom (63). In der Studie PROpel wurde Version 4 des Fragebogens genutzt.

Der FACT-P-Fragebogen besteht aus insgesamt 39 Fragen. Zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden diese in Subskalen zum physischen Wohlbefinden (Physical Well-Being, PWB; sieben Fragen), funktionalen Wohlbefinden (Functional Well-Being, FWB; sieben Fragen), emotionalen Wohlbefinden (Emotional Well-Being, EWB; sechs Fragen) und sozialen Wohlbefinden (Social Well-Being, SWB; sieben Fragen) aufgeteilt. Zusätzlich enthält der Fragebogen noch eine Subskala zu zusätzlichen Sorgen, die auch als Prostatakarzinom-Subskala (Prostate Cancer Subscale, PCS; zwölf Fragen) bezeichnet wird. Die PCS enthält spezifische Fragen, die krankheitsspezifische Aspekte des Prostatakarzinoms aufgreifen: Schmerzen, Blasen- und Verdauungsfunktion sowie Sexualität. Alle Fragen des FACT-P wurden auf einer fünfstufigen Likert-Skala von 0-4 von den Patienten gewertet, wobei ein Wert von 0 der Antwort „nicht einverstanden“, und ein Wert von 4 der Antwort „sehr einverstanden“ entsprach. Für die Auswertung der Subskalen wurden alle zugehörigen Fragen aufsummiert. Negativ formulierte Fragen wurden dazu umgekehrt, indem die Antwort von 4 abgezogen wird.

Die Summe der fünf Subskalen PWB, FWB, EWB, SWB und PCS ergibt den FACT-P-Gesamtscore (63). Die Auswertung erfolgte entsprechend des Bewertungshandbuchs. In Tabelle 4-7 sind die Skalenspannweiten der Einzelfragen, Subskalen und des Summenscores sowie die Zusammensetzung der Subskalen und Summenscores dargestellt.

Tabelle 4-7: Skalenspannweiten der Einzelfragen, Subskalen und Summenscore des FACT-P

Skala	Skalenspannweite	Zusammensetzung
Einzelfragen		
39 Einzelfragen	0-4	-
Subskalen		
PWB	0-28	7 Einzelfragen
FWB	0-28	7 Einzelfragen
EWB	0-24	6 Einzelfragen
SWB	0-28	7 Einzelfragen
PCS	0-48	12 Einzelfragen
Summenscore		
FACT-P-Gesamtscore	0-156	PWB, FWB, EWB, SWB, PCS
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Für die einzelnen Fragen, Subskalen und Summenscores bedeuten höhere Werte eine bessere Lebensqualität; bei niedrigeren Werten ist die Lebensqualität wiederum schlechter.

Die Ergebnisse aus der Erhebung des FACT-P Fragebogens waren für die Analysen verwertbar, wenn folgende Bedingungen erfüllt waren: Für den Summenscore FACT-P-Gesamtscore mussten mehr als 80% der entsprechenden Einzelfragen beantwortet worden sein. Für die Analyse der Subskalen PWB, FWB, EWB, SWB und PCS mussten mehr als 50% der Einzelfragen ausgefüllt vorliegen. Andernfalls wurde der Summenscore bzw. die Subskala als fehlend bewertet. Wenn eine Subskala als fehlend eingetragen wird, können auch die Summenscores, die diese Subskala beinhalten, nicht berechnet werden.

Der FACT-P-Fragebogen wurde an Tag 1 und anschließend alle vier Wochen bis Woche 52 erhoben. Nach Woche 52 erfolgte die Erhebung alle acht Wochen. Die Erhebung erfolgte über die gesamte Studiendauer bis zwölf Wochen nach bestätigter Krankheitsprogression.

Für die Nutzenbewertung werden folgende Analysen zur patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität basierend auf dem FACT-P-Fragebogen dargestellt:

- Zeit bis zur ersten Verschlechterung:
 - PWB um $\geq 4,2$ Punkte
 - SWB um $\geq 4,2$ Punkte
 - FWB um $\geq 4,2$ Punkte
 - EWB um $\geq 3,6$ Punkte
 - PCS um $\geq 7,2$ Punkte
 - FACT-P-Gesamtscore um $\geq 23,4$ Punkte
- Mittlere Veränderung des FACT-P-Gesamtscore zu Baseline mittels MMRM-Analyse (supportive Analyse)

Eine klinisch relevante Verschlechterung gilt im vorliegenden Nutzendossier entgegen der Angaben im SAP (28) schon bei der ersten Verschlechterung als erreicht, damit jede einzelne zuerst erlebte Verschlechterung berücksichtigt werden kann, auch wenn sie in einzelnen Fällen reversibel bzw. behandelbar ist. Ein Anhalten der Verschlechterung zur nächsten Visite ist daher nicht notwendig.

Validität

Der FACT-P ist ein krankheitsspezifischer und validierter Fragebogen zur Erhebung der krankheitsspezifischen Symptome und Lebensqualität von Patienten mit einem Prostatakarzinom (63). Der FACT-P-Gesamtscore wurden bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren zum Prostatakarzinom vom G-BA als valides Messinstrument zur Erhebung der patientenberichteten Lebensqualität anerkannt (50, 58).

Eine klinisch relevante Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird über eine Veränderung von mindestens 23,4 Punkten des FACT-P-Gesamtscores dargestellt. Dieses Responsekriterium entspricht der vom IQWiG geforderten und vom G-BA akzeptierten Schwelle von 15% der Skalenspannweite (bei einer Skalenspannweite von 156 Punkten entspricht eine Veränderung um 23,4 Punkte einer Änderung um 15%). Bei der Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der supportiv dargestellten Subskalen des FACT-P entspricht das Responsekriterium ebenfalls der vom IQWiG geforderten und vom G-BA akzeptierten Schwelle von 15% der Skalenspannweite (8, 59).

Patientenrelevanz

Die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst das physische und psychische Wohlbefinden der Patienten im Krankheitskontext und stellt eine wesentliche patientenrelevante Zielgröße bei der Evaluation onkologischer Therapien dar. Dies gilt sowohl für physische als auch für psychische Belastungen (64). Im Rahmen der Nutzenbewertungsverfahren wird die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität als patientenrelevanter Endpunkt vom G-BA anerkannt (7). Bei der Nutzenbewertung eines Arzneimittels für die Therapie von Patienten mit mCRPC sollte daher ein Behandlungseffekt in Bezug auf die Lebensqualität berücksichtigt werden (8).

4.2.5.2.2.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Operationalisierung

Ein UE ist das Auftreten eines unerwünschten medizinischen Ereignisses bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, und das nicht notwendigerweise in einem kausalen Zusammenhang mit dieser Behandlung steht. Ein UE kann daher jedes ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen (z. B. ein anormaler Laborbefund), Symptom oder jede Krankheit sein, die zeitlich mit der Anwendung eines Arzneimittels in Zusammenhang steht, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit dem Arzneimittel angenommen wird oder nicht.

Die Erhebung von UE wird in dem Zeitraum ab Unterzeichnung der Patienteninformation und Einwilligungserklärung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung durchgeführt. Alle UE/SUE, die während dieser 30-tägigen Nachbeobachtungsphase andauern oder neu auftreten, müssen bis zur Auflösung auch über diese 30 Tage hinaus nachverfolgt werden. Im Rahmen der Nachbeobachtung für das Gesamtüberleben sollte bei der Studie PROpel auch erfasst werden, ob die Patienten ein myelodysplastisches Syndrom (MDS) oder eine akute myeloische Leukämie (AML) oder andere Malignität entwickelt haben, die als SUE eingestuft wird.

Die vorgelegten Analysen für die Nutzenbewertung beinhalten Ereignisse ab Behandlungsbeginn bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung bzw. bis Abbruch der Studie hinsichtlich MDS/AML oder anderer neuer Primärtumoren bei der Studie PROpel. Gemäß Studienprotokoll sollten Ereignisse sowie Verschlechterungen von Laborparametern, die eindeutig der Krankheitsprogression zugeordnet werden können, nicht als UE/SUE erfasst werden.

Die Relevanz von UE wird durch die Anforderungen an das Design, die Durchführung und Berichterstattung klinischer Studien gemäß International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) unterstrichen (65, 66). Eine detaillierte Erfassung von UE ermöglicht die Erstellung des Toxizitätsprofils einer Medikation und ist für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) (Version 24.0) und Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)-Grad (Version 4.03) (67).

Im vorliegenden Dossier werden aufgrund unterschiedlicher Behandlungs- und damit auch Beobachtungszeiten Ereigniszeitanalysen zu folgenden UE dargestellt:

- Jegliche UE
- Jegliche schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
- Jegliche SUE
- Therapieabbrüche aufgrund von UE (mind. eine Komponente)
- UE von besonderem klinischen Interesse (Gesamtraten, schwer (CTCAE-Grad ≥ 3), schwerwiegend)
- UE, SUE sowie schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) dargestellt nach SOC/PT gemäß den Vorgaben des G-BA bezüglich der Mindesthäufigkeiten. Es wurde für UE die konservativere Schwelle gewählt.

Des Weiteren werden diejenigen UE nach SOC und PT deskriptiv (Anzahl, Anteil) dargestellt, die zu einem Therapieabbruch bei mindestens einer Komponente geführt haben.

Ein SUE wurde definiert als ein UE, welches während jeder Phase der Studie auftreten kann und mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:

- Führt zum Tode
- Ist sofort lebensbedrohlich
- Erfordert eine Hospitalisierung oder eine Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung
- Führt zu einer anhaltenden oder signifikanten Beeinträchtigung/Unfähigkeit
- Ist eine angeborene Anomalie oder ein Geburtsfehler
- Ist ein wichtiges medizinisches Ereignis, das den Patienten gefährdet oder eine medizinische Intervention erfordert, um eines der oben gelisteten Ereignisse zu verhindern

Als UE von besonderem klinischen Interesse waren die folgenden UE definiert:

- MDS/AML
- Neuer Primärtumor (nicht MDS/AML)
- Pneumonitis

Validität

In der vorliegenden Studie PROpel wurden UE nach international anerkannten Standards im Rahmen der Studiendokumentation erfasst und anhand des MedDRA (Version 24.0) sowie nach CTCAE-Graden (Version 4.03) zusammengefasst. Die Validität von UE ist gegeben.

Patientenrelevanz

Durch das Auftreten von UE kann es neben der Beeinträchtigung der Patienten durch die eigentliche Erkrankung zu weiteren physischen und psychischen Belastungen kommen, die zu einer Verschlechterung der Lebensqualität, einer Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens der Patienten und damit einhergehender reduzierter Therapieadhärenz oder gar dem Abbruch der Therapie führen können. In Einzelfällen können UE darüber hinaus lebensbedrohlich oder tödlich sein. UE, die im Rahmen einer Therapie auftreten, haben daher einen direkten Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patienten und sind deshalb als unmittelbar patientenrelevant anzusehen. Häufigkeit und Schwere beobachteter UE müssen jedoch immer auch differenziert vor dem Hintergrund des durch einen Wirkstoff eindeutig erzielten klinischen und patientenrelevanten Nutzens beurteilt werden. Auch im Kontext der Nutzenbewertung von Arzneimitteln werden UE als patientenrelevant erachtet (7, 8).

4.2.5.2.3 Statistische Methodik

Analysepopulationen

Full Analysis Set (FAS)

Das FAS umfasst alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden, und wird entsprechend der randomisierten Behandlung analysiert (Intention to Treat, ITT-Prinzip), unabhängig davon, welche Intervention tatsächlich verabreicht wurde. Dieses Set wird für die Berichterstattung über Wirksamkeitsdaten, Daten patientenberichteter Endpunkte und für die Zusammenfassung demografischer und grundlegender Patientenmerkmale verwendet. Alle wichtigen Abweichungen von der randomisierten Behandlung werden aufgeführt und bei der Interpretation der Wirksamkeitsdaten berücksichtigt.

Safety Analysis Set (SAS)

Das SAS umfasst alle randomisierten Patienten, die eine beliebige Menge von Olaparib, Placebo oder Abirateron erhalten haben. Die Sicherheitsdaten werden anhand der erhaltenen Behandlung zusammengefasst. Wenn ein Patient mindestens eine Dosis der Olaparib-Studienbehandlung erhielt, wurde er für die Sicherheitsdaten im Olaparib-Arm ausgewertet. Wenn ein Patient, der auf Olaparib und Abirateron randomisiert wurde, Placebo und Abirateron (oder nur Abirateron) erhielt, wurde er im Placebo-Arm ausgewertet.

Auswertung der Endpunkte

Kontinuierliche Endpunkte

Der Vergleich des durchschnittlichen Behandlungseffektes im Vergleich zu Baseline für die jeweiligen Zeiträume erfolgte über eine MMRM-Analyse. Die Analysen berücksichtigen alle Daten aus Visiten mit mindestens 1% der Patienten, die zu Studienbeginn, nach Studienbeginn sowie den Nachuntersuchungen bei vorzeitigem Abbruch der Studienmedikation stattfanden.

Für die Analyse wird ein MMRM herangezogen, das die Behandlung, die Visite und die Interaktion zwischen Behandlung und Visite als erklärende Variablen, den PRO-Baselinescore als Kovariate zusammen mit der Interaktion aus PRO-Baselinescore und Visite sowie, falls vorhanden, die Stratifizierungsvariablen enthält, welche durch die primäre Pooling-Strategie für die Studie PROpel bestimmt werden. Gemäß der SAP-Definition werden die Behandlung, die Visite, die Interaktion zwischen Behandlung und Visite, der Baselinescore, die Interaktion zwischen Baselinescore und Visite sowie die Stratifizierungsvariablen als feste Effekte in das Modell aufgenommen. Die Interaktion zwischen Behandlung und Visite bleibt unabhängig von ihrer Signifikanz im Modell enthalten (28). Es wird eine Restricted Maximum Likelihood-Schätzung (REML) verwendet. Jede Visite wird gleich gewichtet.

Für die Analysen zur BPI-SF Frage 3, zur EQ-5D VAS und zum FACT-P-Gesamtscore wurde eine Toeplitz-Kovarianzstruktur mit Heterogenität verwendet. Daraus ergeben sich die jeweiligen mittleren Veränderungen zu Baseline pro Studienarm sowie die Differenz dieser mittleren Veränderungen (MWD) zwischen den Studienarmen mit entsprechenden 95%-KI und den zugehörigen p-Werten. Zur Bewertung der klinischen Relevanz des Unterschiedes der mittleren Veränderungen zwischen beiden Studienarmen wird der adjustierte Schätzwert in Form des Hedges' g dargestellt (8), d. h. die standardisierte mittlere Differenz (SMD) der Veränderung der Testergebnisse zwischen Olaparib+Abirateron und Placebo+Abirateron in der Gesamtpopulation geteilt durch die gepoolte Standardabweichung (68). Liegt das KI für die Effektgröße des Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$, wird dies als klinisch relevanter Effekt interpretiert (8).

Ereigniszeitanalysen

Für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen im Rahmen der Wirksamkeit und der PRO auf der Grundlage der Gesamtpopulation wird ein stratifizierter Log-Rank-Test zur Ableitung des p-Werts verwendet (28). Der Behandlungsunterschied in Form eines HR mitsamt 95%-KI wird durch ein nach den Stratifikationsfaktoren adjustiertes Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzt (28). Für die Analyse der Sicherheit werden ein unstratifizierter Log-Rank-Test zur Ableitung des p-Wertes und ein Cox-Proportional-Hazards-Modell ohne Adjustierung bezüglich der Stratifikationsfaktoren zur Berechnung des HR und des zugehörigen 95%-KI verwendet.

Für die Subgruppenanalysen wird jeweils ein Cox-Proportional-Hazards-Modell für alle Ereigniszeitanalysen verwendet. Das entsprechende HR und das 95%-KI werden anhand eines einzigen Modells berechnet, das einen Term für die Behandlung, die interessierende Subgruppe und den Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe enthält. Das HR für den Behandlungseffekt wird für jede Ebene der Subgruppe aus diesem Modell ermittelt. Die Ergebnisse der Analysen werden in Form eines HR zusammen mit dem zugehörigen 95%-KI und einem zweiseitigen p-Wert dargestellt. Der p-Wert für die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe wird nur für die in die Analysen einbezogenen Subgruppenebenen berechnet, indem ein Likelihood-Ratio-Test durchgeführt wird, der ein Modell mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe mit einem reduzierten Modell ohne den Interaktionsterm vergleicht.

Wenn zu wenige Patienten mit einem Ereignis für eine aussagekräftige Analyse zur Verfügung stehen (nicht mindestens zehn Patienten auf jeder Subgruppenebene und mindestens zehn Ereignisse in mindestens einer Subgruppenebene für beide Arme zusammen), oder wenn sogar keine Ereignisse in einem Arm für die Gesamtpopulation vorliegen, wird nur die deskriptive Statistik, d. h. die Anzahl der Patienten mit einem Ereignis dargestellt und alle anderen Statistiken werden als not calculated (NC) ausgewiesen. Wenn in mindestens zwei Subgruppen die oben genannten Kriterien zutreffen (mindestens zehn Patienten auf jeder Subgruppenebene und mindestens zehn Ereignisse in mindestens einer Subgruppenebene für beide Arme zusammen), wird für dieses Subgruppenmerkmal ein p-Wert für die Interaktion ausgewiesen. Wenn die Modelle aus anderen Gründen nicht konvergieren, wird ebenfalls nur die deskriptive Statistik der Anzahl der Patienten mit einem Ereignis berechnet, und alle anderen Statistiken werden mit no convergence (NC) angegeben.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Da zur Bewertung des Zusatznutzens nur die randomisierte, kontrollierte Studie PROpel herangezogen wird, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Radiologisches progressionsfreies Überleben (rPFS) nach BICR

Für die Studie PROpel wurde eine Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt rPFS nach Einschätzung durch das BICR durchgeführt. Das rPFS wurde operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt eines der folgenden Ereignisse: radiologisch festgestellte Progression nach Einschätzung des BICR oder Tod aus jeglichen Gründen (bei fehlender Progression), unabhängig davon, ob der Patient die Studienmedikation abbrach oder vor Progression eine andere Antitumorthérapie erhielt.

Die radiologische Progression wurde über die RECIST 1.1-Kriterien für das Weichteilgewebe und die PCWG-3-Kriterien für metastatische Knochenläsionen erhoben (Tabelle 4-6 in Abschnitt 4.2.5.2.2.2). Alle radiologischen Scans werden laufend gesammelt und zur zentralen Analyse an ein von AstraZeneca beauftragtes Auftragsforschungsinstitut geschickt. Die bildgebenden Scans werden von zwei unabhängigen Radiolog:innen bewertet. Für jeden Patienten definiert das BICR das RECIST 1.1-Gesamtansprechen und einen PCWG-3-Knochenprogressionsstatus pro Visite. Wenn bei einem Patienten die Scans nicht ausgewertet werden können, wird der Patient mit NE bewertet (es sei denn, es gibt Hinweise auf ein Fortschreiten der Erkrankung; in diesem Fall wird das Ansprechen als PD (Progressive Disease) bewertet).

Die Ergebnisse dieser unabhängigen Überprüfung werden den Prüfärzt:innen nicht mitgeteilt, und die Behandlung der Patienten basiert ausschließlich auf den Ergebnissen der von Prüfärzt:innen durchgeführten RECIST 1.1- und PCWG-3-Bewertung.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren untersucht. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppenmerkmalen wurden mittels Interaktionstests bewertet.

Subgruppenanalysen wurden nur bei ausreichend hoher Patienten- und Fallzahlen durchgeführt. Dazu müssen gemäß des Methodenpapiers des IQWiG in jeder der Subgruppen mindestens zehn Patienten vorhanden sein und im Falle von binären Endpunkten mindestens zehn Ereignisse in mindestens einer der Subgruppen innerhalb eines Subgruppenmerkmals aufgetreten sein (8). Für den Fall, dass diese Regel nicht erfüllt ist, ist in den entsprechenden Tabellen im Dossier nicht anwendbar (NA) angegeben. Für Subgruppenanalysen, in denen kein Ergebnis berechnet werden konnte, ist in den entsprechenden Tabellen im Dossier not calculated bzw. no convergence (NC) angegeben. Subgruppenanalysen zu den Detaildarstellungen der UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis in der Hauptanalyse statistisch signifikant ist. Subgruppenanalysen zu den UE Gesamtraten und zu den a priori definierten UE von besonderem klinischen Interesse werden immer dargestellt, wenn die oben genannten Regeln erfüllt sind.

Bei Vorliegen eines Interaktionstests mit Beleg für eine Effektmodifikation (p -Wert $<0,05$) wurden die einzelnen Ausprägungen eines Subgruppenmerkmals auf Endpunktebene präzisiert aufgeführt, verglichen und bewertet (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Diese Ergebnisse der Subgruppenanalysen wurden hinsichtlich ihrer Validität (multiples Testen, Präspezifizierung, qualitative vs. quantitative Interaktion) diskutiert. Falls keine Effektmodifikation zwischen Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal bestand, wurde keine nach Subgruppen getrennte Analyse in Abschnitt 4.3.1.3.2 präsentiert. Diese Ergebnisse wurden im Anhang 4-G dargestellt.

Für alle Ereigniszeitanalysen basierten die p -Werte der Interaktionstests auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und der Interaktion aus Behandlung und Subgruppenmerkmal als Kovariablen, Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Zu Ereigniszeitanalysen wurden zusätzlich die Kaplan-Meier-Kurven der einzelnen Subgruppen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p -Wert $<0,05$) dargestellt.

Die Aussagekraft von Subgruppenanalysen sollte generell kritisch beurteilt werden. Ein Ungleichgewicht zwischen den Subgruppen sowie eine hohe Anzahl an durchgeführten statistischen Tests ohne Adjustierung für multiples Testen erhöhen die Wahrscheinlichkeit für zufällig statistisch signifikante Ergebnisse (siehe hierzu auch das Methodenpapier 6.1 des IQWiG (8)). Bei der Interpretation möglicher Effektmodifikationen muss daher neben der statistischen Signifikanz des Interaktionstests auch immer die biologische und klinische Plausibilität diskutiert und in der Bewertung der Subgruppeneffekte berücksichtigt werden.

Für die Nutzenbewertung werden die in Tabelle 4-8 gelisteten Subgruppenmerkmale für alle patientenrelevanten Endpunkte betrachtet. Es wird keine Subgruppenanalyse für die Ereigniszeitanalysen der FACT-P-Subskalen PWB, SWP, EWP, FWB und PCS, sowie für die Ereigniszeitanalyse der BPI-SF Fragen 3-6 durchgeführt, da diese Endpunkte lediglich supportiv dargestellt werden. Generell werden keine Subgruppenanalysen zu den Ergebnissen der lediglich supportiv dargestellten MMRM-Analysen vorgelegt, da der Zusatznutzen nur auf Grundlage der Responderanalysen abgeleitet wird.

Tabelle 4-8: Subgruppen der Studie PROpel

Subgruppe	Kategoriale Operationalisierung
Alter bei Randomisierung	<65 Jahre vs. ≥65 Jahre
Abstammung	Kaukasisch vs. Afroamerikanisch vs. Asiatisch vs. Andere
Region	Asien vs. Europa vs. Nord- und Südamerika
Symptomatik zu Baseline	Asymptomatisch/mild symptomatisch vs. Symptomatisch
ECOG-PS zu Baseline	0 vs. 1
Metastasen ^a	Nur Knochen vs. Viszeral vs. Andere
Docetaxel-Behandlung des mHSPC ^a	Ja vs. Nein
PSA zu Baseline	Über vs. Unter dem medianen Baseline-PSA-Wert über beide Behandlungsgruppen
HRRm-Status basierend auf einem ctDNA-basierten Test	HRRm vs. HRR-Wildtyp vs. Unbekannt
HRRm-Status basierend auf einem Tumorgewebetest	HRRm vs. HRR-Wildtyp vs. Unbekannt
HRRm-Status basierend auf einem Bluttest für Keimbahnmutationen	HRRm vs. HRR-Wildtyp vs. Unbekannt
Datenquellen: (28, 29).	
a: Bei diesen Subgruppen handelt es sich um Stratifizierungsfaktoren. Die Angaben wurden dem eCRF entnommen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Die in Tabelle 4-8 gelisteten Subgruppenmerkmale (mit der Ausnahme der Symptomatik zu Baseline) waren für die Studie PROpel a priori für die Auswertung des primären Endpunktes OS und rPFS definiert. Für alle weiteren Endpunkte wurden die Subgruppenanalysen analog post hoc für die Nutzenbewertung berechnet. Aufgrund des Stellenwerts der Symptomatik in Leitlinienempfehlungen, der klinischen Praxis sowie insbesondere der spezifischen Zulassung von Abirateron für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung wurden ferner Analysen zum Merkmal Symptomatik zu Baseline für alle Endpunkte berechnet und ergänzend unter Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellt und für die Nutzenbewertung herangezogen.

Als asymptomatisch/mild symptomatisch gelten Patienten, die zu Baseline einen Wert im BPI-SF Frage 3 (schlimmster Schmerz) von <4 aufweisen und keine Opiate einnahmen, während symptomatische Patienten einen Wert im BPI-SF Frage 3 von ≥ 4 aufweisen oder bereits Opiate einnahmen. Dies entspricht der Operationalisierung der Zulassungsbegründenden Studie von Abirateron, welche im Rahmen der zugehörigen Nutzenbewertung bereits als adäquate Beschreibung der Zulassungspopulation angesehen wurde (6, 69).

Für alle a priori definierten Subgruppenanalysen wurde die im Studienprotokoll festgelegte Kategorisierung verwendet, falls die Trennpunkte für die Nutzenbewertung sinnvoll waren. Für die Subgruppenanalysen zu „Alter bei Randomisierung“ wurde eine geringere Anzahl an Kategorien verwendet, da andernfalls für die Analysen zu wenig Patienten (<10 Patienten) in allen Subgruppen der Subgruppenmerkmale vorhanden gewesen wären.

Durch die a priori definierten Subgruppenmerkmale werden, soweit sinnvoll, die gemäß Verfo geforderten, relevanten Subgruppenmerkmale (Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. -stadium, Zentrums- und Ländereffekte) im vorliegenden Dossier dargestellt. Da ausschließlich männliche Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, ist eine Subgruppenanalyse nach Geschlecht nicht möglich. Eine mögliche Effektmodifikation durch das Alter der Patienten wird durch das Subgruppenmerkmal „Alter bei Randomisierung“ und die Subgruppen „ <65 Jahre“ und „ ≥ 65 Jahre“ adressiert. In internationalen, multizentrischen Studien ist aufgrund der großen Anzahl an Zentren und Ländern mit teilweise wenigen Studienteilnehmern die Durchführung von Subgruppenanalysen nach Zentren und Ländern nicht immer sinnvoll. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher stellvertretend die für die Studie PROpel präspezifizierte Subgruppenanalyse nach „Region“ dargestellt, um mögliche geografische Effekte zu bewerten. Die Krankheitsschwere wird anhand der Subgruppenmerkmale „Symptomatik zu Baseline“, „Leistungs- und Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, ECOG-PS) zu Baseline“ sowie „Metastasen“ adressiert.

Die Subgruppenmerkmale zum Homologous Recombination Repair (HRR)-Mutationsstatus (HRRm-Status) unterscheiden sich durch die Testsysteme, über die der Mutationsstatus erhoben wird. Beim zirkulierende Tumor-DNA (circulating tumor DNA, ctDNA)-basierten Test wird fragmentierte Tumor-DNA im Blutkreislauf auf die Mutationen untersucht, während beim Tumorgewebetest das Genom des Primärtumors in der Prostata untersucht wird. Mit Hilfe des Keimbahnbluttests (Myriad myRisk) wurde außerdem überprüft, ob die Mutationen in den Genen der Keimbahn vorliegen oder somatischen Ursprungs sind.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
PROpel (NCT03732820, D081SC00001)	Ja	Ja	Laufend	31.10.2018 bis heute 1. Datenschnitt (Interimsanalyse) 30.07.2021 2. Datenschnitt (Interimsanalyse) 14.03.2022 3. Datenschnitt (finaler Datenschnitt, ca. 48 Monate nachdem der erste Patient randomisiert wurde)	Olaparib+Abirateron, Placebo+Abirateron
PROpel China Cohort (NCT05171816, D081SC00001Sub)	Nein	Ja	Laufend	24.06.2021 bis heute 1. Datenschnitt (Interimsanalyse, ca. 31 Monate nachdem der erste Patient randomisiert wurde) 2. Datenschnitt (Interimsanalyse, ca. 39 Monate nachdem der erste Patient randomisiert wurde) 3. Datenschnitt (finaler Datenschnitt, ca. 48 Monate nachdem der erste Patient randomisiert wurde)	Olaparib+Abirateron, Placebo+Abirateron

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
NCT03012321	Nein	Nein	Laufend	06.01.2017 bis heute	Abirateron, Olaparib, Olaparib+Abirateron
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 15.11.2022

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
PROpel China Cohort (NCT05171816, D081SC00001Sub)	Studie ist laufend, keine Ergebnisse verfügbar
NCT03012321 ^a	Studie ist laufend, keine Ergebnisse verfügbar
<p>a: Die Studie NCT03012321 wird von AstraZeneca als Kooperationspartner unterstützt, jedoch nicht als Sponsor durchgeführt. Daher hat AstraZeneca keinen Zugang zu patientenindividuellen Studiendaten, die entsprechend den Anforderungen der VerfO aufbereitet werden können.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

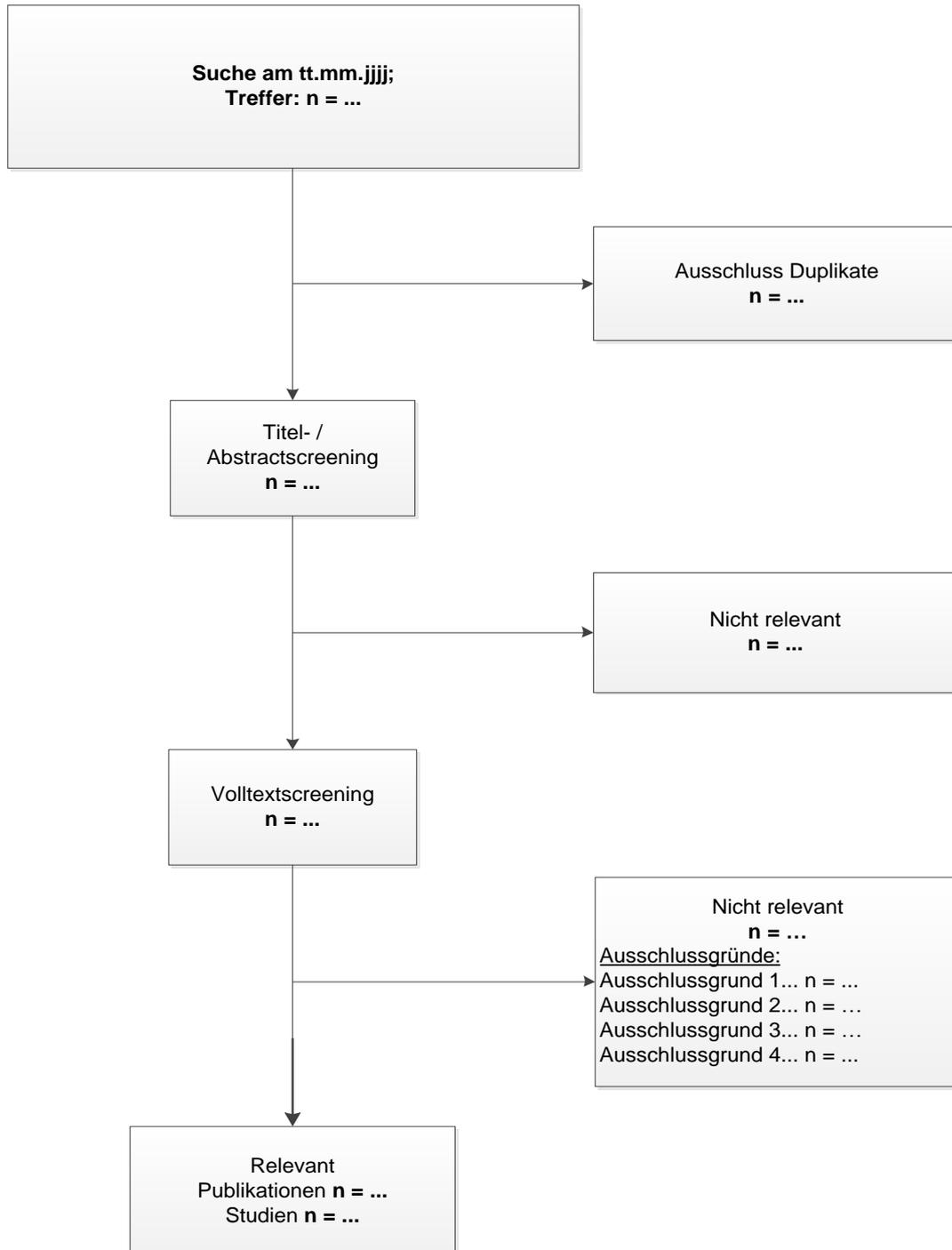


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

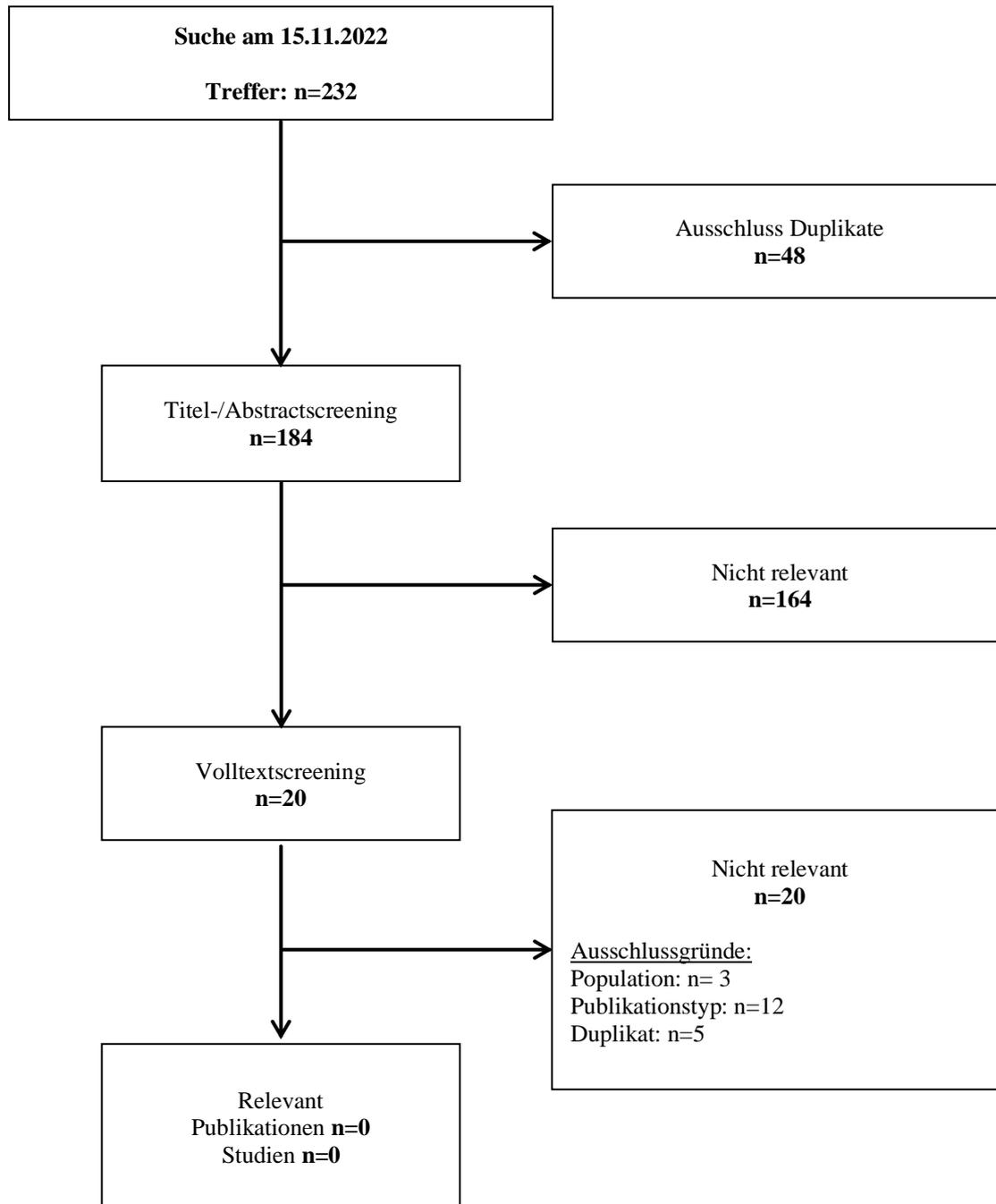


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Suche in bibliografischen Datenbanken ergab nach Ausschluss von Duplikaten sowie der Selektion entsprechend den vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract insgesamt 20 Publikationen, welche im Volltext gesichtet wurden. In der bibliografischen Literaturrecherche wurde keine Publikation zu einer randomisierten und kontrollierten Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
PROpel	ClinicalTrials.gov: NCT03732820 (70) EU-CTR: 2018-002011-10 (71) WHO-ICTRP: (72-75)	Ja	Nein	Laufend
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 15.11.2022

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine relevanten Studien identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 15.11.2022

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
PROpel	ja	ja	nein	ja (10, 29)	ja (70-75)	ja ^e (23)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

e: Die Publikation zur zulassungsbegründenden Studie PROpel wurde nicht in der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert, da das publizierende Journal (*NEJM Evidence*) aufgrund seiner Neuheit zum Zeitpunkt der Recherche (15.11.2022) nicht in den für die Recherche vorgegebenen Datenbanken enthalten ist.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die im Folgenden und in Tabelle 4-13 genannte Publikation zur zulassungsbegründenden Studie PROpel wurde nicht in der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert, da das publizierende Journal (*NEJM Evidence*) aufgrund seiner Neuheit zum Zeitpunkt der Recherche (15.11.2022) nicht in den für die Recherche vorgegebenen Datenbanken enthalten ist:

- Clarke Noel W, Armstrong Andrew J, Thiery-Vuillemin A, Oya M, Shore N, Loredó E, et al. Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *NEJM Evidence*. 2022;1(9):EVIDoa2200043.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
PROpel	RCT, multizentrisch, doppelblind, parallel, Placebo-kontrolliert, Phase-III-Studie	Erwachsene, genetisch unselektierte Patienten mit mCRPC, die keine vorherige Behandlung für das Stadium mCRPC erhalten haben	<u>Globale Kohorte^a:</u> Olaparib+Abirateron-Arm ^b (n=399) Placebo+Abirateron-Arm ^b (n=397)	<u>Screening Periode:</u> max. 28 Tage <u>Behandlungsdauer:</u> Von Randomisierung bis zu einem rPFS Ereignis (gemäß Prüfer:innen), einer unverträglichen Toxizität oder einer Rücknahme der Einverständniserklärung. <u>Nachbeobachtung:</u> Von Behandlungsende alle zwölf Wochen für OS bis zu einem Ereignis oder Studienende. <u>1. Datenschnitt:</u> 30.07.2021 (Interimsanalyse für rPFS und OS) <u>2. Datenschnitt:</u> 14.03.2022 (finale Analyse für rPFS und Interimsanalyse für OS)	<u>Globale Kohorte^a:</u> 126 Zentren in 17 Ländern in Asien, Europa, Nord- und Südamerika 10/2018 – heute	<u>Primäres Zielkriterium:</u> • rPFS (gemäß Prüfer:innen) <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> • OS • TFST • TTPP • Zeit bis zur ersten Einnahme von Opiaten • Zeit bis zur SSRE • PFS2 • Zeit bis zur ersten Verschlimmerung des Schmerzes (BPI-SF, Frage 3) • Veränderung der Beeinträchtigung durch Schmerzen (BPI-SF, Frage 3-6) • FACT-P Gesamtscore, FACT-G Gesamtscore, TOI, FWB, PWB, PCS, FAPSI-6 • UE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
<p>a: Die China-Kohorte ist für die Nutzenbewertung nicht relevant, da keine Ergebnisse vorliegen. Daher entfällt die weitere Betrachtung dieser Kohorte.</p> <p>b: Zu der Behandlung mit Olaparib oder Placebo und Abirateron wird zusätzlich Prednison oder Prednisolon verabreicht.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Olaparib+ Abirateron	Placebo+ Abirateron	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
PROpel	<p>Olaparib 600 mg Olaparib (300 mg zweimal täglich als Filmtabletten) zur oralen Einnahme</p> <p>Abirateron 1.000 mg Abirateron (2x 500 mg Filmtabletten einmal täglich) und 10 mg Prednison oder Prednisolon (5 mg zweimal täglich als Filmtabletten) zur oralen Einnahme</p>	<p>Placebo Entsprechend Olaparib (Filmtabletten zweimal täglich) zur oralen Einnahme</p> <p>Abirateron 1.000 mg Abirateron (2x 500 mg Filmtabletten einmal täglich) und 10 mg Prednison oder Prednisolon (5 mg zweimal täglich als Filmtabletten) zur oralen Einnahme</p>	<p>Vorbehandlung: Patienten hatten im mCRPC-Stadium noch keine Behandlung mit Chemotherapeutika, NHA oder anderen zugelassenen systemischen Arzneimitteln. Eine Vorbehandlung mit Anti-androgenen der ersten Generation war zulässig, solange diese mindestens vier Wochen vor Randomisierung abgesetzt wurden. Eine Vorbehandlung mit Docetaxel während eines lokalisierten bzw. des mHSPC Stadiums war zulässig, sofern unter oder unmittelbar nach der Therapie keine Progression aufgetreten ist. Eine Vorbehandlung mit Anti-androgenen der zweiten Generation (Ausnahme: Abirateron) vor dem mCRPC-Stadium war zulässig, sofern unter oder unmittelbar nach der Therapie keine Progression aufgetreten ist und die Behandlung mindestens zwölf Monate vor Randomisierung abgesetzt wurde.</p> <p>Begleittherapie: Patienten mussten entweder eine ADT erhalten oder eine bilaterale Orchiectomie mit <50 ng/dl Testosteron im Serum vorweisen. Die ADT musste während der Studie weitergeführt werden.</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demografie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Gesamtpopulation))

Parameter	PROpel	
	Olaparib+Abirateron (N=399)	Placebo+Abirateron (N=397)
Demografie		
Alter (in Jahren)		
n	399	397
MW (SD)	68,5 (8,50)	69,8 (7,93)
Median (Min; Max)	69,0 (43; 91)	70,0 (46; 88)
Altersgruppen (n (%))		
<65 Jahre	130 (32,6)	97 (24,4)
≥65 Jahre	269 (67,4)	300 (75,6)
Abstammung (n (%))		
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	1 (0,3)	0
Asiatisch	66 (16,5)	72 (18,1)
Einheimische Hawaiianer oder andere Pazifikinsulaner	2 (0,5)	0
Schwarz oder Afroamerikanisch	14 (3,5)	11 (2,8)
Weiß	282 (70,7)	275 (69,3)
Andere	12 (3,0)	9 (2,3)
Fehlend	22 (5,5)	30 (7,6)
Ethnische Herkunft (n (%))		
Hispanisch oder Latino	68 (17,0)	63 (15,9)
Nicht hispanisch oder Latino	310 (77,7)	305 (76,8)
Fehlend	21 (5,3)	29 (7,3)
Region (n (%))		
Asien	91 (22,8)	104 (26,2)
Europa	178 (44,6)	172 (43,3)
Nord- und Südamerika	130 (32,6)	121 (30,5)
Datenquelle: (10).		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitscharakteristika und Vorbehandlung) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Gesamtpopulation))

Parameter	PROpel	
	Olaparib+Abirateron (N=399)	Placebo+Abirateron (N=397)
Krankheitscharakteristika		
Lokalisation des Primärtumors (n (%))		
Prostata-Drüse	394 (98,7)	392 (98,7)
Andere	5 (1,3)	5 (1,3)
Histologischer Typ (n (%))		
Adenokarzinom	398 (99,7)	397 (100)
Andere	1 (0,3)	0
Gleason-Score (n (%))		
1-4	0	0
5	1 (0,3)	6 (1,5)
6	15 (3,8)	19 (4,8)
7	105 (26,3)	109 (27,5)
8	111 (27,8)	76 (19,1)
9	129 (32,3)	160 (40,3)
10	25 (6,3)	22 (5,5)
Fehlend	13 (3,3)	5 (1,3)
Primärtumor TNM-Klassifikation zu Baseline (n (%))		
T0	0	2 (0,5)
Tis	1 (0,3)	0
Tis (DCIS)	0	0
Tis (LCIS)	0	0
Tis (Paget's)	0	0
Ta	0	0
TX	80 (20,1)	58 (14,6)
T1	2 (0,5)	3 (0,8)
T1a	1 (0,3)	1 (0,3)
T1b	2 (0,5)	1 (0,3)
T1c	25 (6,3)	16 (4,0)
T1 (mic)	0	0
T2	19 (4,8)	23 (5,8)
T2a	11 (2,8)	9 (2,3)
T2b	18 (4,5)	8 (2,0)
T2c	34 (8,5)	44 (11,1)

Parameter	PROpel	
	Olaparib+Abirateron (N=399)	Placebo+Abirateron (N=397)
T3	37 (9,3)	48 (12,1)
T3a	45 (11,3)	51 (12,8)
T3b	69 (17,3)	79 (19,9)
T3c	1 (0,3)	2 (0,5)
T4	50 (12,5)	50 (12,6)
Fehlend	4 (1,0)	2 (0,5)
Regionale Lymphknoten TNM-Klassifizierung (n (%))		
N0	158 (39,6)	166 (41,8)
N1	134 (33,6)	148 (37,3)
NX	103 (25,8)	82 (20,7)
Fehlend	4 (1,0)	1 (0,3)
Fernmetastasen TNM-Klassifikation (n (%))		
M0	115 (28,8)	132 (33,2)
MX	26 (6,5)	22 (5,5)
M1	143 (35,8)	139 (35,0)
M1a	11 (2,8)	10 (2,5)
M1b	87 (21,8)	79 (19,9)
M1c	16 (4,0)	14 (3,5)
Fehlend	1 (0,3)	1 (0,3)
Dauer von der ursprünglichen Diagnose bis zur Randomisierung (in Monaten)		
n	399	397
MW (SD)	54,5 (49,89)	57,5 (50,26)
Median (Min; Max)	33,6 (4; 288)	39,5 (1; 279)
Dauer von der mCRPC-Diagnose bis zur Randomisierung (in Monaten)		
n	399	397
MW (SD)	5,5 (9,99)	5,7 (10,88)
Median (Min; Max)	2,1 (0; 101)	2,3 (0; 108)
Dauer von der letzten Progression bis zur Randomisierung (in Tagen)		
n	397	395
MW (SD)	95,4 (249,54)	78,3 (133,41)
Median (Min; Max)	39,0 (1; 3040)	39,0 (1; 1129)
Art der Prostatakrebs-Progression (n (%))		
PSA-Progression	172 (43,1)	173 (43,6)
Radiologische Progression	92 (23,1)	73 (18,4)
Beides	134 (33,6)	150 (37,8)
Fehlend	1 (0,3)	1 (0,3)

Parameter	PROpel	
	Olaparib+Abirateron (N=399)	Placebo+Abirateron (N=397)
ECOG-PS (n (%))		
0	286 (71,7)	272 (68,5)
1	112 (28,1)	124 (31,2)
2	0	0
3	0	0
4	0	0
Fehlend	1 (0,3)	1 (0,3)
Schmerz zu Baseline (gemäß BPI-SF Frage 3) (n (%))		
0 (kein Schmerz)	133 (33,3)	137 (34,5)
>0-<4 (milder Schmerz)	151 (37,8)	173 (43,6)
4-<6 (moderater Schmerz)	53 (13,3)	36 (9,1)
≥6 (starker Schmerz)	32 (8,0)	28 (7,1)
Fehlend	30 (7,5)	23 (5,8)
Symptomatik zu Baseline		
Asymptomatisch/mild symptomatisch ^a (n (%))	266 (66,7)	294 (74,1)
Symptomatisch (n (%))	103 (25,8)	80 (20,2)
Fehlend (n (%))	30 (7,5)	23 (5,8)
PSA zu Baseline (in µg/l)		
n	397	396
MW (SD)	86,0 (207,73)	66,1 (171,12)
Median (Min; Max)	17,9 (0; 1870)	16,8 (0; 1888)
Hämoglobin zu Baseline (in g/l)		
n	397	396
MW (SD)	131,0 (11,66)	131,3 (12,37)
Median (Min; Max)	132,0 (92; 168)	133,0 (97; 162)
Alkalische Phosphatase zu Baseline (in µkat/l)		
n	396	395
MW (SD)	3,07 (3,721)	2,83 (2,763)
Median (Min; Max)	1,88 (0,4; 45,3)	1,83 (0,6; 17,7)
Laktatdehydrogenase zu Baseline (in µkat/l)		
n	389	392
MW (SD)	4,43 (3,138)	4,13 (3,445)
Median (Min; Max)	3,63 (1,8; 45,7)	3,50 (0,8; 56,8)
Albumin zu Baseline (in g/l)		
n	396	396
MW (SD)	42,2 (3,88)	41,7 (3,96)
Median (Min; Max)	43,0 (30; 54)	42,0 (30; 53)

Parameter	PROpel	
	Olaparib+Abirateron (N=399)	Placebo+Abirateron (N=397)
Kreatinin zu Baseline (in µmol/l)		
n	397	395
MW (SD)	81,4 (18,70)	80,3 (19,23)
Median (Min; Max)	78,0 (47; 169)	77,8 (43; 221)
Lokalisation des Tumors (n (%))		
Prostata und angrenzende Strukturen	47 (11,8)	46 (11,6)
Lokoregionale Lymphknoten	82 (20,6)	89 (22,4)
Entfernte Lymphknoten	133 (33,3)	119 (30,0)
Knochen	349 (87,5)	339 (85,4)
Atemwege	40 (10,0)	42 (10,6)
Leber	15 (3,8)	18 (4,5)
Andere lokal fortgeschrittene Standorte	11 (2,8)	6 (1,5)
Andere weit entfernte Standorte	25 (6,3)	27 (6,8)
Andere	34 (8,5)	32 (8,1)
HRR-Mutationsstatus ctDNA (n (%))		
HRR-mutiert	98 (24,6)	100 (25,2)
HRR-Wildtyp	269 (67,4)	267 (67,3)
Unbekannt/unvollständig charakterisiert	32 (8,0)	30 (7,6)
HRR-Mutationsstatus Tumorgewebe (n (%))		
HRR-mutiert	62 (15,5)	56 (14,1)
HRR-Wildtyp	207 (51,9)	210 (52,9)
Unbekannt/unvollständig charakterisiert	130 (32,6)	131 (33,0)
HRR-Mutationsstatus Keimbahn (n (%))		
HRR-mutiert	29 (7,3)	22 (5,5)
HRR-Wildtyp	330 (82,7)	327 (82,4)
Unbekannt/unvollständig charakterisiert	40 (10,0)	48 (12,1)
Vorbehandlung		
Vorherige krankheitsbezogene Behandlungsmodalitäten (n (%))		
Ja	365 (91,5)	381 (96,0)
Immuntherapie	4 (1,0)	3 (0,8)
Hormonelle Therapie	303 (75,9)	325 (81,9)
Zytotoxische Chemotherapie	98 (24,6)	101 (25,4)
Zielgerichtete Therapie	0	1 (0,3)
Radiotherapie	206 (51,6)	195 (49,1)
Andere	6 (1,5)	4 (1,0)

Parameter	PROpel	
	Olaparib+Abirateron (N=399)	Placebo+Abirateron (N=397)
Vorherige Radiotherapie (n (%))		
Ja	206 (51,6)	195 (49,1)
Adjuvant	84 (21,1)	70 (17,6)
Neoadjuvant	11 (2,8)	27 (6,8)
Palliativ	73 (18,3)	67 (16,9)
Kurativ	22 (5,5)	23 (5,8)
Andere	32 (8,0)	29 (7,3)
Nein	193 (48,4)	202 (50,9)
Vorherige Orchiektomie (n (%))		
Bilaterale Orchiektomie	26 (6,5)	19 (4,8)
Orchiektomie	12 (3,0)	5 (1,3)
Lokale Therapie mit kurativer Intention für das Prostatakarzinom (n (%))		
Ja	134 (33,6)	144 (36,3)
Radikale Prostatektomie	121 (30,3)	129 (32,5)
Definitive Strahlentherapie der Prostata	19 (4,8)	19 (4,8)
Nein	265 (66,4)	253 (63,7)
Vorherige Behandlung mit Antiandrogenen der ersten Generation (n (%))		
Ja	202 (50,6)	199 (50,1)
Bicalutamid	197 (49,4)	196 (49,4)
Flutamid	12 (3,0)	15 (3,8)
Nilutamid	0	4 (1,0)
Nein	197 (49,4)	198 (49,9)
Behandlung mit Antiandrogenen der zweiten Generation vor dem mCRPC-Stadium (n (%))		
Ja	1 (0,3)	0
Apalutamid	0	0
Enzalutamid	1 (0,3)	0
Darolutamid	0	0
Nein	398 (99,7)	397 (100)
Vorherige Docetaxel-Behandlung während der neoadjuvanten/adjuvanten Behandlung von lokalisiertem Prostatakrebs (n (%))		
Ja	9 (2,3)	12 (3,0)
Nein	390 (97,7)	385 (97,0)
Vorherige Docetaxel-Behandlung im mHSPC-Stadium (n (%))		
Ja	90 (22,6)	90 (22,7)
Nein	309 (77,4)	307 (77,3)

Parameter	PROpel	
	Olaparib+Abirateron (N=399)	Placebo+Abirateron (N=397)
Datenquelle: (10). a: 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 aufweisen und keine Opiate einnahmen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen (ausgewählte Begleittherapien) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Gesamtpopulation))

Parameter	PROpel	
	Olaparib+Abirateron (N=399)	Placebo+Abirateron (N=397)
Opioide zur Behandlung von Krebschmerzen (n (%))	107 (26,8)	86 (21,7)
Bisphosphonate (n (%))	53 (13,3)	55 (13,9)
Andere Medikamente, die die Knochenstruktur und Mineralisierung beeinflussen (n (%))	67 (16,8)	56 (14,1)
Radiotherapie (n (%))	35 (8,8)	34 (8,6)
Datenquelle: (9). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

Die Studie PROpel ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte Phase-III-Zulassungsstudie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit mCRPC, unabhängig vom Mutationsstatus in den Genen der HRR, die zuvor noch keine Behandlung mit Chemotherapeutika, neuen hormonellen Substanzen (New Hormonal Agent, NHA) oder anderen zugelassenen oder getesteten Arzneimitteln in der Indikation mCRPC erhalten haben. Die Studie wurde für zwei Kohorten geplant: In die globale Kohorte wurden 796 Patienten aus 17 Ländern eingeschlossen, während für die China-Kohorte ausschließlich Patienten aus China eingeschlossen wurden. Da bisher keine Ergebnisse basierend auf der China-Kohorte vorliegen, ist lediglich die globale Kohorte für die vorliegende Nutzenbewertung relevant. Die folgende Studienbeschreibung bezieht sich ausschließlich auf diese Kohorte.

Voraussetzung einer Randomisierung war ein histologisch oder zytologisch bestätigtes Adenokarzinom der Prostata mit mindestens einer über einen Knochenscan oder einen Computertomografie/Magnetresonanztomografie (CT/MRT)-Scan bestätigten Metastase. Darüber hinaus mussten die Patienten gemäß Prüfer:innen für eine Abirateron-Behandlung geeignet sein und mussten Anzeichen einer progressiven Erkrankung aufweisen. Die Patienten durften außerdem während des mCRPC-Stadiums noch keine Behandlung mit Chemotherapeutika, NHA oder anderen in der Indikation zugelassenen oder getesteten systemischen Arzneimitteln erhalten haben. Eine Vorbehandlung mit Anti-Androgenen der ersten Generation (z. B. Bicalutamid, Nilutamid, Flutamid) war zulässig, solange diese mindestens vier Wochen vor Randomisierung abgesetzt wurden. Auch eine Vorbehandlung mit Docetaxel als adjuvante/neoadjuvante Therapie beim lokalisierten Prostatakarzinom oder beim metastasierenden, hormonsensitiven Prostatakarzinom (metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer, mHSPC) oder eine Vorbehandlung mit NHA (Ausnahme: Abirateron) vor dem mCRPC-Stadium war kein Ausschlussgrund, sofern unter oder unmittelbar nach der jeweiligen Therapie keine Progression aufgetreten ist. Die Behandlung mit NHA musste zudem mindestens zwölf Monate vor der Randomisierung abgesetzt worden sein. Für den Studieneinschluss mussten die Patienten außerdem entweder eine medikamentöse ADT oder eine bilaterale Orchiektomie erhalten haben und <50 ng/dl Testosteron im Serum ($<2,0$ nmol/l) innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung aufweisen. Die ADT musste während der Studie weitergeführt werden.

Allen Patienten wurden vor der Randomisierung verpflichtend eine Tumor- und eine Blutprobe abgenommen, um diese auf Mutationen in Genen des HRR-Signalweges zu testen. Das Tumorgewebe und die ctDNA aus dem Blut wurden auf Mutationen in den folgenden 14 Genen untersucht: Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM), BRCA1, BRCA2, BRCA1-assoziiertes RING-Domänenprotein 1 (BARD1), BRCA1 Interacting Protein 1 (BRIP1), Cyclin Dependent Kinase 12 (CDK12), Checkpoint Kinase (CHEK)-1, CHEK2, Fanconi Anemia Complementation group L (FANCL), Partner And Localizer of BRCA2 (PALB2), RAD51 homolog (RAD51)-B, RAD51C, RAD51D und RAD54L. Mit Hilfe des Keimbahnbluttests (Myriad myRisk) wurde außerdem überprüft, ob die Mutationen in den folgenden Genen Keimbahn- oder somatischen Ursprungs sind: ATM, BRCA1, BRCA2, BARD1, BRIP1, CHEK2, PALB2, RAD51C und RAD51D. Die restlichen Gene werden von dem Myriad myRisk-Test nicht erfasst. Die Patienten konnten sich zusätzlich freiwillig zu der Teilnahme an optionalen genetischen und Biomarker-Untersuchungen bereiterklären.

Die Studie wurde weltweit in 17 Ländern und 126 Studienzentren durchgeführt. Der erste Patient wurde am 31.10.2018 und der letzte Patient wurde am 11.03.2020 in die Studie eingeschlossen. Es handelt sich um eine aktuell noch laufende Studie. In die globale Kohorte wurden 796 Patienten mittels interaktiver Dialogtechnologie (Interactive Response Technology, IRT) im Verhältnis 1:1 randomisiert. Insgesamt befanden sich 399 Patienten der Studienpopulation im Olaparib+Abirateron-Arm und 397 Patienten im Placebo+Abirateron-Arm. Die Randomisierung erfolgte nach den Stratifizierungsfaktoren „Metastasen (nur Knochen, viszeral, andere)“ und „Docetaxel-Behandlung des mHSPC (ja, nein)“. Zur Behandlung nahmen die Patienten im Olaparib+Abirateron-Arm oral zweimal täglich (morgens und abends) je zwei Olaparib-Filmtabletten à 150 mg ein (Tagesdosis 600 mg) sowie zusätzlich zwei Abirateron-Filmtabletten à 500 mg einmal täglich (Tagesdosis 1.000 mg) mit 10 mg Prednison oder Prednisolon (5 mg zweimal täglich als Filmtabletten). Die Patienten im Placebo+Abirateron-Arm nahmen Placebo-Filmtabletten entsprechend der Olaparib-Gabe sowie Abirateron mit Prednison oder Prednisolon wie für den Interventionsarm beschrieben ein. Patienten, die gemäß Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie eingeschlossen wurden, mussten für eine Therapie mit Abirateron geeignet sein.

Nach der Randomisierung erfolgten die Studienvisiten für beide Studienarme ab Woche 1 alle zwei Wochen für die ersten 13 Wochen der Studie. Im Anschluss sollten die Patienten alle vier Wochen zur Visite erscheinen. Daten zu UE wurden in jeder Visite erhoben, konnten aber auch telefonisch berichtet werden, wenn keine Visite anstand. Tumorerhebungen nach RECIST 1.1- und PCWG-3-Kriterien wurden nach Randomisierung alle acht Wochen und ab Woche 24 alle zwölf Wochen vorgenommen. Nach Abbruch der Studienmedikation, unabhängig davon, ob diese wegen eines rPFS-Ereignisses oder aus anderen Gründen erfolgte, sollte 30 Tage später eine Safety Follow-Up (SFU)-Visite durchgeführt werden. Für die Erhebung des Gesamtüberlebens, der nachfolgenden Therapie und der Zeit bis zur zweiten Progression sollten die Patienten alle zwölf Wochen (± 14 Tage) zu Nachbeobachtungsvisiten erscheinen. Falls der Patient sich nicht bereit erklärt während dieser Nachbeobachtung persönlich zu den Visiten zu erscheinen, wurden alternative Erhebungsmethoden besprochen (telefonischer Kontakt, Kontakt über Verwandte oder behandelnde Ärzt:innen). Zusätzlich wurden die Patienten für die Erhebung des Gesamtüberlebens innerhalb von sieben Tagen nach einem Datenschnitt kontaktiert und der Überlebensstatus erfasst.

Die Behandlung erfolgte täglich bis zu einem rPFS-Ereignis gemäß Prüferärzt:innen (nach RECIST 1.1- und PCWG-3-Kriterien), inakzeptabler Toxizität oder der Rücknahme der Einverständniserklärung durch den Patienten. Nach Krankheitsprogression lagen die weiteren Behandlungsoptionen im Ermessen der Prüferärzt:innen. Die Therapie mit Olaparib+Abirateron konnte nach Progression auch beibehalten werden, wenn die Prüferärzt:innen gemeinsam mit den Studienärzt:innen des Sponsors übereinstimmend feststellten, dass der Patient von der Therapie profitieren könnte, keine Toxizität vorlag und keine besseren Therapiealternativen zur Verfügung standen. Ein Behandlungswechsel vom Placebo+Abirateron- in den Olaparib+Abirateron-Arm war hingegen nicht möglich.

Basierend auf den Daten vom ersten Datenschnitt (30.07.2021) wurde für die Endpunkte der Studie planmäßig eine Interimsanalyse durchgeführt (29, 76). Für den primären Endpunkt rPFS (gemäß Prüferärzt:innen) waren zu diesem Zeitpunkt 394 rPFS-Ereignisse (49,5% Datenreife) eingetreten, der größere Anteil der Ereignisse trat im Vergleichsarm auf. Für das Gesamtüberleben sind zum ersten Datenschnitt 228 Ereignisse aufgetreten (28,6% Datenreife). Am 14.03.2022 wurde eine zweite planmäßige Interimsanalyse für alle Endpunkte durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt sind 457 rPFS-Ereignisse (57,4% Datenreife) und 319 Todesfälle (40,1% Datenreife) aufgetreten. Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse des zweiten Datenschnitts im Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt, da dieser durch die deutlich höhere Datenreife in allen patientenrelevanten Endpunkten eine belastbarere Aussage zum Zusatznutzen ermöglicht.

Zielpopulation

Die demografischen Merkmale und andere Charakteristika der Zielpopulation der Studie PROpel waren zwischen den Patienten im Olaparib+Abirateron- und im Placebo+Abirateron-Arm insgesamt ausgewogen. Die Patienten im Olaparib+Abirateron-Arm waren im Durchschnitt 68,5 Jahre alt und damit vergleichbar mit den Patienten im Vergleichsarm; dort lag das Alter im Durchschnitt bei 69,8 Jahren. Mehr als zwei Drittel der Patienten waren kaukasischer Abstammung (Olaparib+Abirateron: 70,7%, Placebo+ Abirateron: 69,3%).

Die Diagnose mCRPC lag bei Randomisierung in den Behandlungsarmen im Durchschnitt 5,5 Monate (Olaparib+Abirateron) bzw. 5,7 Monate (Placebo+Abirateron) zurück. Die histologische Typisierung zum Diagnosezeitpunkt stellte bei nahezu allen Patienten ein Adenokarzinom fest (Olaparib+Abirateron: 99,7%, Placebo+Abirateron: 100%). Für jeweils ca. zwei Drittel der Patienten wurde zu Baseline ein Gleason-Score >7 (hohes Risiko) dokumentiert (Olaparib+Abirateron: 66,4%, Placebo+Abirateron: 65,0%).

Etwa ein Drittel der Patienten in beiden Behandlungsarmen wies zu Baseline gemäß BPI-SF Frage 3 keine Schmerzen auf (Olaparib+Abirateron: 33,3%, Placebo+Abirateron: 34,5%). Die meisten Patienten gaben zu Baseline einen milden Schmerz (BPI-SF Frage 3: 1-3) an. Im Olaparib+Abirateron-Arm waren dies 37,8% der Patienten und im Placebo+Abirateron-Arm 43,6%. Jeweils etwa 10% der Patienten hatten moderate (Olaparib+Abirateron: 13,3%, Placebo+Abirateron: 9,1%) bzw. starke (Olaparib+Abirateron: 8,0%, Placebo+Abirateron: 7,1%) Schmerzen zu Baseline.

Bei insgesamt 24,6% der Patienten im Olaparib+Abirateron-Arm lag eine HRR-Mutation in der ctDNA des Blutes vor, bei den Patienten im Placebo+Abirateron-Arm lag dieser Anteil bei 25,2%. Bei insgesamt 15,5% der Patienten im Olaparib+Abirateron-Arm lag eine HRR-Mutation im Tumorgewebe vor, bei den Patienten im Placebo+Abirateron-Arm lag dieser Anteil bei 14,1%. Bei insgesamt 7,3% der Patienten im Olaparib+Abirateron-Arm lag eine HRR-Keimbahnmutation im Tumorgewebe vor, bei Patienten im Placebo+Abirateron-Arm lag dieser Anteil bei 5,5%. Das Vorliegen von Knochenmetastasen ist in diesem Krankheitsstadium ein wichtiger prognostischer Faktor. Metastasen in den Knochen kamen bei 87,5% der Patienten im Olaparib+Abirateron-Arm und bei 85,4% der Patienten im Placebo+Abirateron-Arm vor.

Die Vorbehandlung der Patienten ist vergleichbar (Tabelle 4-17). Sowohl bei der Vortherapie mit hormonellen Therapien (Olaparib+Abirateron: 75,9%; Placebo+Abirateron: 81,9%), bei einer vorherigen Radiotherapie (Olaparib+Abirateron: 51,6%; Placebo+Abirateron: 49,1%) sowie bei vorherigen zytotoxischen Chemotherapien (Olaparib+Abirateron: 24,6%; Placebo+Abirateron: 25,4%) zeigt sich zwischen den Studienarmen ein ausgeglichenes Bild. Eine Chemotherapie mit Docetaxel erhielten die Patienten entweder im Rahmen einer adjuvanten/neoadjuvanten Therapie beim lokalisierten Prostatakrebs (Olaparib+Abirateron: 2,3%; Placebo+Abirateron: 3,0%) oder im mHSPC-Stadium (Olaparib+Abirateron: 22,6%; Placebo+Abirateron: 22,4%).

Die Begleitbehandlung der Patienten ist vergleichbar (Tabelle 4-18). Eine begleitende Opioid-Therapie erhielten 26,8% der Patienten im Olaparib+Abirateron-Arm und 21,7% der Patienten im Placebo+Abirateron-Arm. Zur Begleitbehandlung von Knochenmetastasen erhielten die Patienten Bisphosphonate (Olaparib+Abirateron: 13,3%; Placebo+Abirateron: 13,9%) und andere Medikamente, die die Knochenstruktur und Mineralisierung beeinflussen (Olaparib+Abirateron: 16,8%; Placebo+Abirateron: 14,1%). Eine begleitende Radiotherapie erhielten 8,8% der Patienten im Olaparib+Abirateron-Arm und 8,6% der Patienten im Placebo+Abirateron-Arm.

Aufgrund des Stellenwerts der Symptomatik in Leitlinienempfehlungen, der klinischen Praxis sowie insbesondere der spezifischen Zulassung von Abirateron für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung wurden ferner Analysen zum Merkmal Symptomatik zu Baseline für alle Endpunkte durchgeführt und ergänzend unter Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellt. Als asymptomatisch/mild symptomatisch gelten Patienten, die zu Baseline einen Wert im BPI-SF Frage 3 (schlimmster Schmerz) von <4 aufwiesen und keine Opiate einnahmen, während symptomatische Patienten einen Wert im BPI-SF Frage 3 von ≥ 4 aufweisen oder bereits Opiate einnahmen. Die Baselinecharakteristika zu Demografie, Krankheitscharakteristika, Vorbehandlung und ausgewählten Begleittherapien für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung sind in Anhang 4-G dargestellt.

Behandlungs- und Beobachtungsdauern

Tabelle 4-19: Behandlungs- und Beobachtungsdauern der Studie PROpel – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROpel	Olaparib+Abirateron	Placebo+Abirateron
Behandlungsdauer für Olaparib/Placebo (in Tagen)^a		
N	398	396
Median	564,0	476,5
Min; Max	13; 1.218	12; 1.154
Behandlungsdauer für Abirateron (in Tagen)^a		
N	398	396
Median	612,0	477,0
Min; Max	29; 1.218	12; 1.154
Beobachtungsdauer für OS (in Monaten)		
N	399	397
Median	27,56	26,32
Min; Max	0,0; 40,0	0,4; 38,3
Beobachtungsdauer für rPFS (in Monaten)		
N	399	397
Median	19,35	15,51
Min; Max	0,0; 38,8	0,0; 36,8

PROpel	Olaparib+Abirateron	Placebo+Abirateron
Beobachtungsdauer für SSRE (in Monaten)		
N	399	397
Median	18,37	15,11
Min; Max	0,0; 39,7	0,0; 37,7
Beobachtungsdauer für die Zeit bis zur ersten Chemotherapie (in Monaten)		
N ^b	301	296
Median	26,55	22,92
Min; Max	0,0; 40,0	0,1; 38,0
Beobachtungsdauer für patientenberichtete Morbidität – BPI-SF (in Monaten)		
N	399	397
Median	15,44	11,76
Min; Max	0,0; 39,4	0,0; 37,5
Beobachtungsdauer für patientenberichtete Morbidität – EQ-5D VAS (in Monaten)		
N	399	397
Median	17,41	11,99
Min; Max	0,0; 39,5	0,0; 37,7
Beobachtungsdauer für patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität – FACT-P (in Monaten)		
N	399	397
Median	17,41	13,73
Min; Max	0,0; 39,5	0,0; 37,7
Beobachtungsdauer für UE (in Monaten)		
N	398	396
Median	21,21	16,66
Min; Max	1,9; 40,0	0,4; 37,9
Beobachtungsdauer für UE von besonderem Interesse (in Monaten)		
N	398	396
Median	27,55	26,33
Min; Max	2,0; 40,0	0,4; 38,3
Datenquelle: (9, 10). Datenschnitt DCO2: 14.03.2022. a: Die Angaben beziehen sich auf die gesamte Behandlungsdauer: Gesamttag = Tag letzte Dosis – Tag erste Dosis + 1. b: Die Analyse des Endpunktes basierte auf Patienten ohne jede Chemotherapie für vorherige Krankheitsstadien ihres Prostatakarzinoms, d. h. einer Teilpopulation des FAS der Studie PROpel. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Im Olaparib+Abirateron-Arm betrug die mediane Behandlungsdauer bis zum zweiten Datenschnitt (14.03.2022) für Olaparib 564,0 Tage, im Vergleichsarm war die Behandlungsdauer mit 476,5 Tagen für Placebo deutlich kürzer.

Im Olaparib+Abirateron-Arm betrug die mediane Behandlungsdauer für Abirateron 612,0 Tage, im Vergleichsarm war die Behandlungsdauer mit 477,0 Tagen ebenfalls deutlich kürzer.

Die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben betrug unter Olaparib+Abirateron 27,56 Monate, unter der Vergleichstherapie betrug sie 26,32 Monate und war damit um etwa einen Monat kürzer als die Beobachtungsdauer unter Olaparib+Abirateron.

Für das rPFS zeigte sich im Olaparib+Abirateron-Arm ebenfalls eine längere mediane Beobachtungsdauer als im Vergleichsarm, der Unterschied der medianen Beobachtungsdauer betrug zwischen den Behandlungsarmen ca. vier Monate (19,35 Monate im Olaparib+Abirateron-Arm, 15,51 Monate im Vergleichsarm).

Die Beobachtungsdauer für die SSRE betrug unter Olaparib+Abirateron 18,37 Monate, unter der Vergleichstherapie betrug sie 15,11 Monate und war damit um ca. drei Monate kürzer als die Beobachtungsdauer unter Olaparib+Abirateron.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Chemotherapie betrug der Unterschied der medianen Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen ca. vier Monate (26,55 Monate im Olaparib+Abirateron-Arm, 22,92 Monate im Vergleichsarm).

Für die Fragebögen BPI-SF, EQ-5D und FACT-P betrug die mediane Beobachtungsdauer im Olaparib+Abirateron-Arm zwischen 15,44 und 17,41 Monate, im Vergleichsarm zwischen 11,76 und 13,73 Monate. Die Patienten im Olaparib+Abirateron-Arm wiesen somit eine um ca. vier Monate längere mediane Beobachtungsdauer auf als die Patienten im Vergleichsarm.

Die mediane Beobachtungsdauer für die UE betrug 21,21 Monate im Olaparib+Abirateron-Arm und 16,66 Monate im Vergleichsarm. Damit beträgt der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen 4,55 Monate.

Die Beobachtungsdauer für UE von besonderem Interesse betrug unter Olaparib+Abirateron 27,55 Monate, unter der Vergleichstherapie betrug sie 26,33 Monate und war damit um 1,22 Monate kürzer als die Beobachtungsdauer unter Olaparib+Abirateron.

Die entsprechenden Beobachtungsdauern für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung sind in Anhang 4-G dargestellt.

Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext

Die palliative Therapie des Prostatakarzinoms richtet sich nach der Symptomatik, dem Status des Tumors (hormonsensitiv bzw. kastrationsresistent), dem Allgemeinzustand des Patienten, der Lokalisation von Metastasen, den Vortherapien und dem Ansprechen auf diese, den Komorbiditäten und dem Wunsch des Patienten (3). Es existiert kein etablierter Behandlungsstandard oder Therapiealgorithmus für diese Therapiesituation in europäischen Zentren. Unter Berücksichtigung der Beratungsgespräche mit dem G-BA vom 30.03.2022/28.09.2022, aktueller Leitlinienempfehlungen, vorangegangener Nutzenbewertungsverfahren sowie des jeweiligen Zulassungsstatus der einzelnen Wirkstoffe wird eine Therapie mit Abirateron als geeigneter Komparator angesehen.

In der Studie PROpel wurde die Wirksamkeit von Olaparib+Abirateron gegen Placebo+Abirateron verglichen. In beiden Studienarmen wurde entsprechend der aktuellen Empfehlung der deutschen S3-Leitlinie eine konventionelle ADT weiterhin im Hintergrund bzw. begleitend durchgeführt (3).

Die Dosierung von Olaparib+Abirateron in der Studie PROpel entspricht der zulassungskonformen Dosis aus der aktuell gültigen Fachinformation (1):

- Olaparib: 300 mg zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 600 mg, bis zur Progression der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität.
- Abirateron: 1.000 mg einmal täglich zusammen mit 5 mg Prednison oder Prednisolon zweimal täglich.

Das mittlere Erkrankungsalter des Prostatakarzinoms liegt laut Robert Koch-Institut (RKI) bei 71 Jahren (77). Das mediane Alter der Population der Studie PROpel betrug 69,0 Jahre. Zudem waren 71,5% der Patienten in der Zulassungspopulation älter als 65 Jahre. Das mediane Alter der Zulassungspopulation in der Studie PROpel ist somit mit dem vom RKI beschriebenen medianen Erkrankungsalter in Deutschland vergleichbar.

In die Studie PROpel wurden überwiegend Patienten kaukasischer Abstammung eingeschlossen (70,0% der Zulassungspopulation). Damit bildet die Population den deutschen Versorgungskontext adäquat ab.

Die Gesamtbetrachtung ergibt, dass die Ergebnisse der Studie PROpel auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind und somit für die Zusatznutzenbewertung herangezogen werden können.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
PROpel	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie PROpel

Bei der Studie PROpel handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Studie. Die Randomisierung erfolgte mittels Randomisation and Trial Supply Management System (RTSM) (IRT) im Verhältnis 1:1. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gegeben. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Metastasen (nur Knochen, viszeral, andere) und Docetaxel-Behandlung des mHSPC (ja, nein). Da es sich um eine doppelt-verblindete Studie handelt, waren sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal gegenüber der Intervention verblindet.

Die Wirksamkeitsanalysen wurden, wie im SAP präspezifiziert, anhand der Randomisierung durchgeführt, unabhängig davon, ob die Patienten die zugeordnete Studienmedikation tatsächlich erhalten haben oder nicht (FAS). Dies entspricht dem ITT-Prinzip.

Die Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf allen randomisierten Patienten, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, durchgeführt. Sobald ein Patient mindestens eine Dosis der Olaparib-Studienbehandlung bekam, wurde er in den Analysen zur Sicherheit dem Olaparib+Abirateron-Arm zugeordnet (SAS).

Es wurden keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte auf Studienebene identifiziert, die zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials führen könnten. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird daher als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität					HRQoL	Sicherheit
		rPFS	SSRE	Zeit bis zur ersten Chemotherapie	BPI-SF	EQ-5D VAS		
PROpel	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

4.3.1.3.1.1 Mortalität

4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben (OS)

Tabelle 4-22: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS)

Studie	Operationalisierung
PROpel	<p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p><u>Definition:</u></p> <p>Das Gesamtüberleben war in der Studie PROpel definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache, unabhängig davon, ob der Patient zum Zeitpunkt des Todes die ihm in der Studie zugeordnete Therapie abgebrochen hat oder bereits eine nachfolgende Krebstherapie erhielt. Patienten, von denen nicht bekannt war, ob sie vor dem Zeitpunkt des Datenschnitts bereits verstorben waren, wurden zum letzten bekannten Datum vor dem Datenschnitt, an dem der Patient noch am Leben war, zensiert. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben waren, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.</p> <p><u>Erhebung:</u></p> <p>Die Erhebung erfolgte nach Therapieabbruch alle zwölf Wochen durch die Prüfärzt:innen, die für die Studienmedikation verblindet waren.</p> <p><u>Analyse:</u></p> <p>Die Analyse des Endpunktes basierte auf dem FAS der Studie PROpel und erfolgte zum zweiten Datenschnitt (14.03.2022). Die Analyse für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung wird ergänzend herangezogen (siehe auch Abschnitt 4.2.5.5).</p> <p>Für die Gesamtpopulation wurde der Behandlungsunterschied in Form eines HR mit dem dazugehörigen 95%-KI durch ein Cox-Proportional-Hazards-Modell, adjustiert für die Stratifizierungsvariablen, geschätzt. Bindungen werden mittels Efron-Methode gehandhabt. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Bindungen werden mittels Breslow-Methode gehandhabt. Die für die Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen sind „Metastasen (nur Knochen vs. Viszeral vs. Andere)“ und „Docetaxel-Behandlung des mHSPC (Ja vs. Nein)“.</p> <p>Für die Analyse der Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung basierten der Behandlungsunterschied in Form eines HR mit dem dazugehörigen 95%-KI und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt.</p> <p>Die grafische Darstellung der Ergebnisse für die Gesamtpopulation und Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven.</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben (OS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROpel	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PROpel handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Studie. Weder die Patienten noch das Studienpersonal haben Kenntnis über die Intervention. Um die Verblindung während der Studie zu gewährleisten, sehen die Studienmedikationen Olaparib und Placebo gleich aus und werden in den gleichen Verpackungen zur Verfügung gestellt.

Der Tod ist ein objektiv messbares Ereignis. Für den Endpunkt OS erfolgt eine Analyse mittels a priori definierten, adäquaten statistischen Verfahren basierend auf dem FAS, das alle Patienten gemäß ihrer Randomisierung umfasst (ITT-Prinzip).

Die Auswertung des Endpunktes erfolgt über den Zeitraum des Therapiewechsels hinaus, ein Behandlungswechsel von Patienten aus dem Placebo+Abirateron-Arm in den Olaparib+Abirateron-Arm war ausgeschlossen. Alle Ergebnisse werden ausführlich dargestellt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Unter Einbezug der angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS (Gesamtpopulation) bzw. asymptomatische/mild symptomatische Patienten)

Studie Endpunkt	Olaparib+Abirateron		Placebo+Abirateron		Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
PROpel					
Gesamtüberleben (OS)					
<i>Gesamtpopulation</i>	148/399 (37,1)	NE [NE; NE]	171/397 (43,1)	NE [NE; NE]	0,83 [0,66; 1,03] ^b 0,1126 ^c
<i>Asymptomatische/ mild symptoma- tische Patienten</i>	77/266 (28,9)	NE [NE; NE]	111/294 (37,8)	NE [NE; NE]	0,73 [0,54; 0,97]^d 0,0314^d
Datenquelle: (9, 10). Datenschnitt DCO2: 14.03.2022; Analyse-Set: FAS (Gesamtpopulation) bzw. Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung. a: Anzahl analysierter Patienten. b: Das HR mit dem zugehörigen 95%-KI wurde durch ein Cox-Proportional-Hazards-Modell, adjustiert für die Stratifizierungsvariablen, geschätzt. Die für die Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen sind „Metastasen (nur Knochen vs. Viszeral vs. Andere)“ und „Docetaxel-Behandlung des mHSPC (Ja vs. Nein)“. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. HR <1 zugunsten von Olaparib+Abirateron. c: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Bindungen wurden mittels Breslow-Methode gehandhabt. d: Das HR mit dem zugehörigen 95%-KI und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte basieren auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. HR <1 zugunsten von Olaparib+Abirateron. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

In der Studie PROpel konnte für den Endpunkt Gesamtüberleben ein numerischer Vorteil für Patienten im Olaparib+Abirateron-Arm (37,1% der Patienten verstorben) gegenüber Patienten im Kontrollarm (43,1% der Patienten verstorben) beobachtet werden. Das Risiko, im Beobachtungszeitraum zu versterben, war im Olaparib+Abirateron-Arm um 17% gegenüber dem Kontrollarm reduziert. 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 im Gesamtüberleben (HR [95%-KI]: 0,73 [0,54; 0,97]; p=0,0314). Das Risiko, im Beobachtungszeitraum zu versterben, war im Olaparib+Abirateron-Arm um 27% gegenüber dem Kontrollarm reduziert.

Die folgenden Abbildungen (Abbildung 4-3, Abbildung 4-4) zeigen die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven.

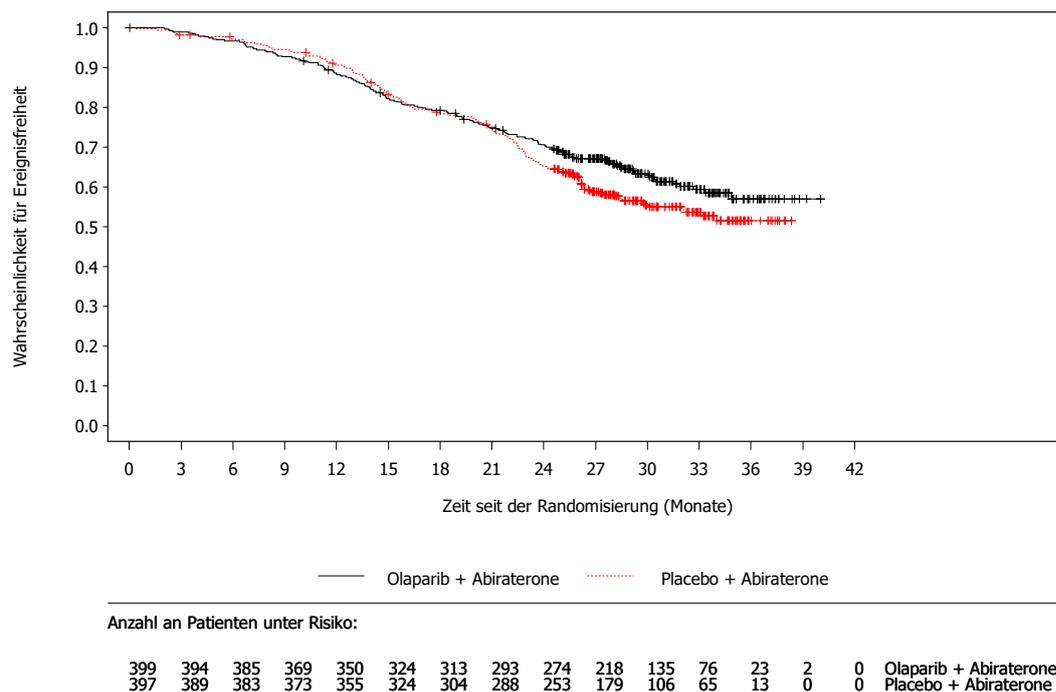


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS (Gesamtpopulation)) (Datenschnitt DCO2 14.03.2022)

Quelle: (9).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

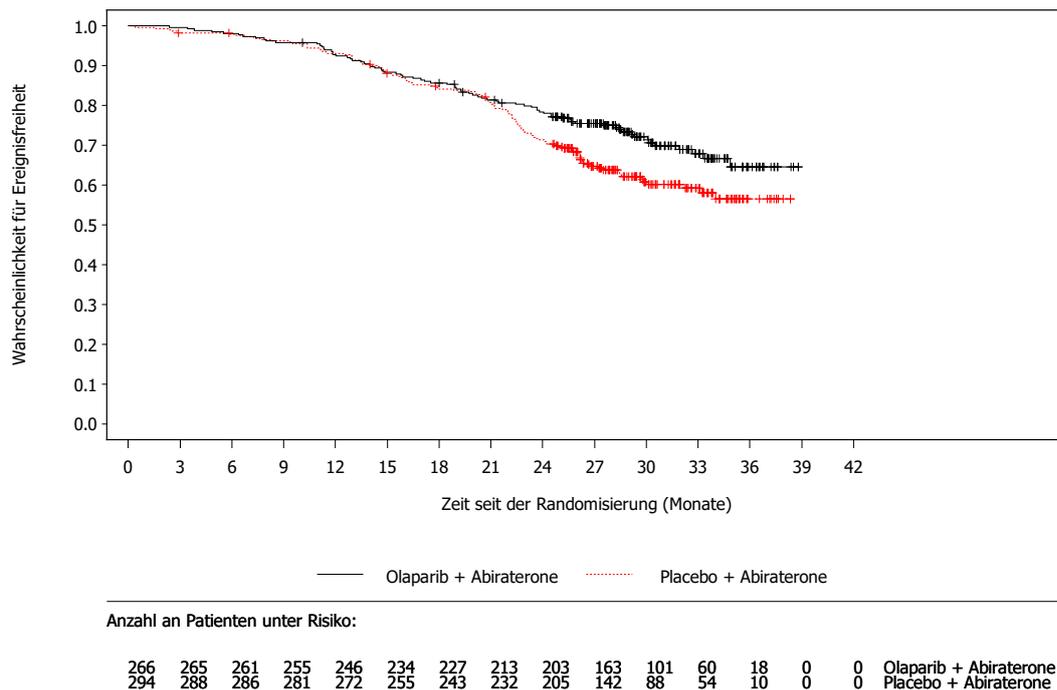


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (Patienten mit asymptomatischem/mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung) (Datenschnitt DCO2 14.03.2022)

Quelle: (9).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Morbidität

4.3.1.3.1.2.1 Radiologisches progressionsfreies Überleben (rPFS)

Tabelle 4-25: Operationalisierung von radiologisches progressionsfreies Überleben (rPFS)

Studie	Operationalisierung
PROpel	<p>Radiologisches progressionsfreies Überleben (rPFS)</p> <p><u>Definition:</u></p> <p>Der Endpunkt progressionsfreies Überleben umfasste das rPFS nach Einschätzung der Prüfer:innen. Weiterhin wurde eine Sensitivitätsanalyse des Endpunktes rPFS nach Einschätzung durch ein BICR durchgeführt. Das rPFS wurde operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt eines der folgenden Ereignisse: radiologisch festgestellte Progression nach Einschätzung der Prüfer:innen bzw. des BICR oder Tod aus jeglichen Gründen (bei fehlender Progression), unabhängig davon, ob der Patient die Studienmedikation abbrach oder vor Progression eine andere Antitumorthérapie erhielt. Die radiologische Progression wurde über die RECIST 1.1 für das Weichteilgewebe und die PCWG-3 für metastatische Knochenläsionen erhoben.</p> <p><u>Erhebung:</u></p> <p>Die Erhebung erfolgte durch die Prüfer:innen bzw. durch das BICR, die für die Studienmedikation verblindet waren.</p> <p>Das rPFS wurde bis Woche 24 alle acht Wochen und anschließend alle zwölf Wochen bis zur Progression erhoben.</p> <p><u>Analyse:</u></p> <p>Die Analyse des Endpunktes basierte auf dem FAS der Studie PROpel und erfolgte zum zweiten Datenschnitt (14.03.2022). Die Analyse für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung wird ergänzend herangezogen (siehe auch Abschnitt 4.2.5.5).</p> <p>Für die Gesamtpopulation wurde der Behandlungsunterschied in Form eines HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wird durch ein Cox-Proportional-Hazards-Modell, adjustiert für die Stratifizierungsvariablen, geschätzt. Bindungen werden mittels Efron-Methode gehandhabt. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Bindungen werden mittels Breslow-Methode gehandhabt. Die für die Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen sind „Metastasen (nur Knochen vs. Viszeral vs. Andere)“ und „Docetaxel-Behandlung des mHSPC (Ja vs. Nein)“.</p> <p>Für die Analyse der Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung basierten der Behandlungsunterschied in Form eines HR mit dem dazugehörigen 95%-KI und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt.</p> <p>Die grafische Darstellung der Ergebnisse für die Gesamtpopulation und Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven.</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für radiologisches progressionsfreies Überleben (rPFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROpel	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PROpel handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Studie. Weder die Patienten noch das Studienpersonal haben Kenntnis über die Intervention. Um die Verblindung während der Studie zu gewährleisten, sehen die Studienmedikationen Olaparib und Placebo gleich aus und werden in den gleichen Verpackungen zur Verfügung gestellt.

Die Erhebung des Endpunktes erfolgt anhand objektiver Kriterien und wird durch die Prüfärzt:innen erhoben. Für den Endpunkt rPFS erfolgt eine Analyse basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Randomisierung umfasst (ITT-Prinzip), mittels a priori definierten, adäquaten statistischen Verfahren.

Die unterschiedlich langen Beobachtungsdauern (19,35 Monate vs. 15,51 Monate im Olaparib+Abirateron-Arm bzw. Vergleichsarm) wurden anhand von Ereigniszeitanalysen berücksichtigt. Alle Ergebnisse werden ausführlich dargestellt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Unter Einbezug der angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für das rPFS als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt rPFS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt rPFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS (Gesamtpopulation) bzw. asymptomatische/mild symptomatische Patienten)

Studie Endpunkt	Olaparib+Abirateron		Placebo+Abirateron		Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Studie PROpel					
Hauptanalyse - rPFS (nach Prüffärzt:innen)					
<i>Gesamtpopulation</i>	199/399 (49,9)	25,0 [20,6; 27,9]	258/397 (65,0)	16,4 [13,9; 19,2]	0,67 [0,56; 0,81]^b <0,0001^c
<i>Asymptomatische/ mild symptoma- tische Patienten</i>	119/266 (44,7)	29,1 [27,6; 30,5]	185/294 (62,9)	19,1 [14,6; 19,4]	0,62 [0,49; 0,78]^d <0,0001^d
Sensitivitätsanalyse - rPFS (nach BICR)					
<i>Gesamtpopulation</i>	182/399 (45,6)	27,6 [20,5; 30,2]	242/397 (61,0)	16,5 [13,8; 19,2]	0,62 [0,51; 0,75]^b <0,0001^c
Datenquelle: (9, 10). Datenschnitt DCO2: 14.03.2022; Analyse-Set: FAS (Gesamtpopulation) bzw. Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung. a: Anzahl analysierter Patienten. b: Das HR mit dem zugehörigen 95%-KI wird durch ein Cox-Proportional-Hazards-Modell, adjustiert für die Stratifizierungsvariablen, geschätzt. Die für die Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen sind „Metastasen (nur Knochen vs. Viszeral vs. Andere)“ und „Docetaxel-Behandlung des mHSPC (Ja vs. Nein)“. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. HR <1 zugunsten von Olaparib+Abirateron. c: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Bindungen wurden mittels Breslow-Methode gehandhabt. d: Das HR mit dem zugehörigen 95%-KI und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte basieren auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. HR <1 zugunsten von Olaparib+Abirateron. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Die Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod konnte unter Olaparib+Abirateron im Vergleich zur Therapie mit Placebo+Abirateron statistisch signifikant verlängert werden. Diese betrug für Patienten im Olaparib+Abirateron-Arm im Median 25,0 Monate. Im Kontrollarm betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses 16,4 Monate. Das Risiko, im Beobachtungszeitraum eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, 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 in der Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod (HR [95%-KI]: 0,62 [0,49; 0,78]; p<0,0001). Das Risiko, im Beobachtungszeitraum eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, war im Olaparib+Abirateron-Arm um 38% reduziert.

Die in Abbildung 4-5 und Abbildung 4-6 gezeigten Kaplan-Meier-Kurven illustrieren diesen Vorteil für Olaparib+Abirateron. Die Kurven separieren sich direkt nach Behandlungsbeginn.

Die Sensitivitätsanalyse des rPFS nach BICR für die Gesamtpopulation zeigt unter Olaparib+Abirateron im Vergleich zur Therapie mit Placebo+Abirateron eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod. Diese betrug für Patienten im Olaparib+Abirateron-Arm im Median 27,60 Monate. Im Kontrollarm betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses 16,46 Monate. Das Risiko, im Beobachtungszeitraum eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, war im Olaparib+Abirateron-Arm um 38% reduziert (HR [95%-KI]: 0,62 [0,51; 0,75]; $p < 0,0001$). Die in Abbildung 4-7 gezeigten Kaplan-Meier-Kurven illustrieren diesen Vorteil für Olaparib+Abirateron. Die Kurven separieren sich direkt nach Behandlungsbeginn.

Dieser statistisch signifikante Vorteil von Olaparib+Abirateron konnte ebenfalls in der Ereigniszeitanalyse zur Zeit bis zur PSA-Progression beobachtet werden (HR [95%-KI]: 0,57 [0,47; 0,69]; $p < 0,0001$) (10). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Die Analyse der Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression oder Tod (PFS2) unterstreicht die Nachhaltigkeit dieses Effekts. Dies konnte unter Olaparib+Abirateron im Vergleich zur Therapie mit Placebo+Abirateron ebenfalls statistisch signifikant verlängert werden. Das Risiko, im Beobachtungszeitraum eine zweite Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, war im Olaparib+Abirateron-Arm um 29% reduziert (HR [95%-KI]: 0,71 [0,54; 0,94]; $p = 0,0189$) (10). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

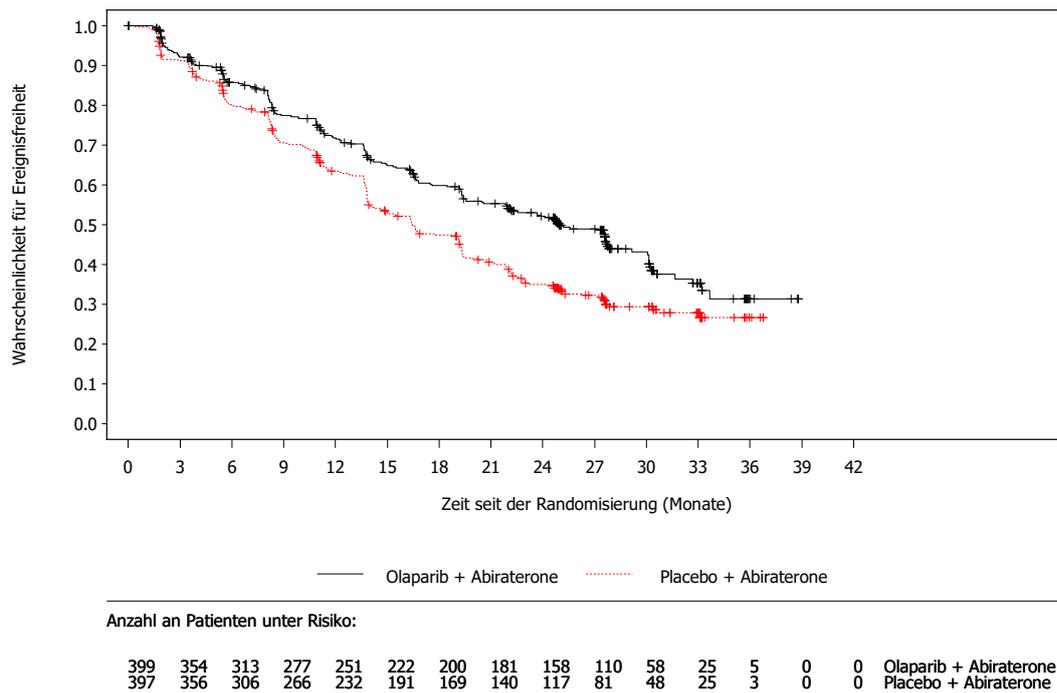


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt rPFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS (Gesamtpopulation)) (Datenschnitt DCO2: 14.03.2022)

Quelle: (9).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

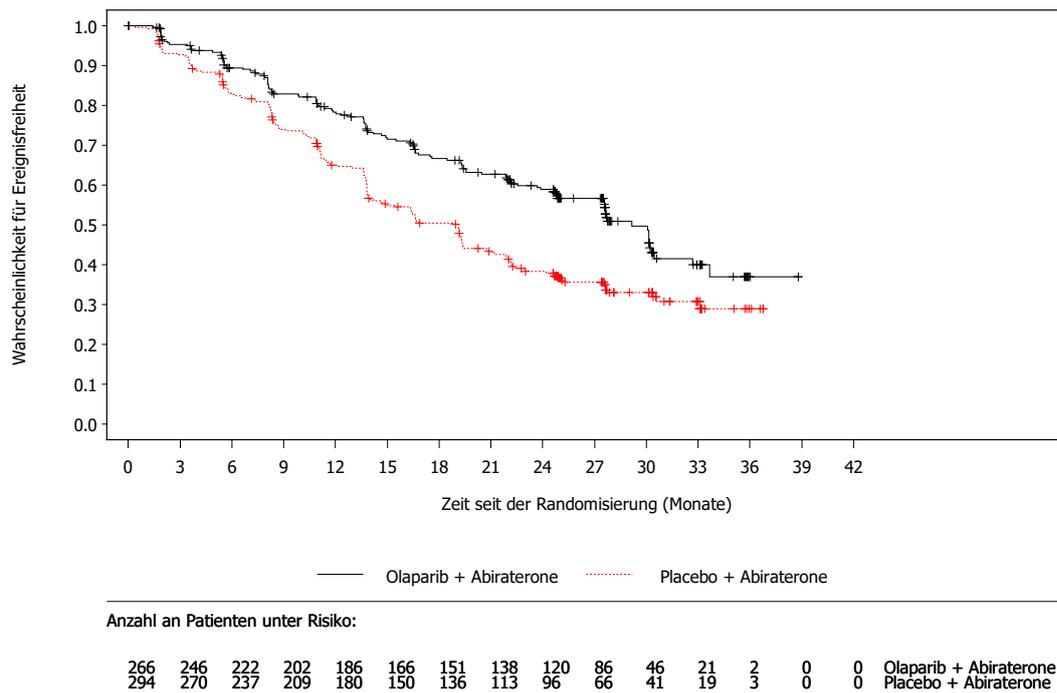


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt rPFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (Patienten mit asymptomatischem/mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung) (Datenschnitt DCO2: 14.03.2022)

Quelle: (9).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

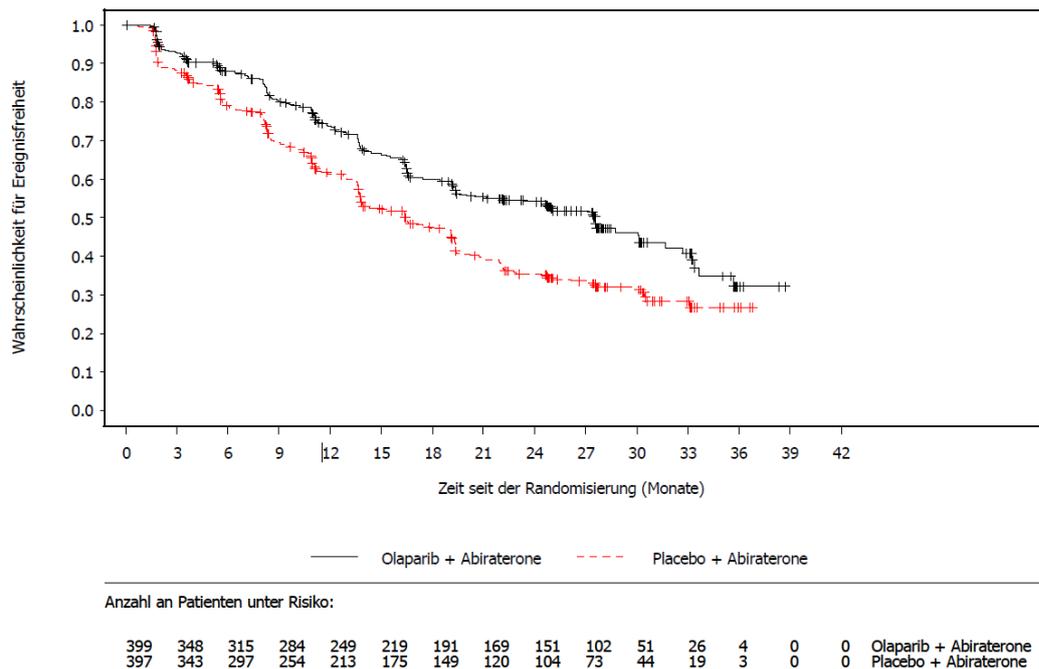


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt rPFS (nach BICR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS (Gesamtpopulation)) (Datenschnitt DCO2: 14.03.2022)

Quelle: (9).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2.2 Symptomatische skelettbezogene Komplikation (SSRE)

Tabelle 4-28: Operationalisierung von symptomatische skelettbezogene Komplikation (SSRE)

Studie	Operationalisierung
PROpel	<p>Symptomatische skelettbezogene Komplikation (SSRE)</p> <p><u>Definition:</u></p> <p>Der Endpunkt SSRE wird als Ereigniszeitanalyse dargestellt. Die Zeit bis zur ersten symptomatischen skelettbezogenen Komplikation ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines oder einer Kombination der folgenden skelettbezogenen Komplikationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Strahlentherapie zur Vermeidung oder Linderung skelettaler Symptome • Auftreten einer neuen symptomatischen, pathologischen Knochenfraktur (sowohl vertebral als auch nicht-vertebral). Als pathologische Knochenfraktur werden solche Frakturen durch Prüfärzt:innen bewertet, die mit einem geringen oder keinem Trauma verbunden sind und an einer Stelle mit Knochenmetastasen aufgetreten sind. Eine radiologische Dokumentation musste vorliegen. • Auftreten einer Rückenmarkskompression. Eine radiologische Dokumentation musste vorliegen. • Orthopädisch-chirurgischer Eingriff wegen Knochenmetastasen <p>Patienten, für die kein SSRE dokumentiert wurde, wurden am Tag der letzten SSRE-Erhebung zensiert.</p> <p><u>Erhebung:</u></p> <p>Die Erhebung erfolgte durch die Prüfärzt:innen, die für die Studienmedikation verblindet waren. Die Erhebung von SSRE erfolgte in jeder Visite von Randomisierung bis einschließlich der Visite des Behandlungsabbruchs (bis Woche 13 alle 14 Tage, anschließend alle vier Wochen). Bei Patienten, die die Studienmedikation aus anderen Gründen als objektive Krankheitsprogression abbrechen, aber in der Studie verblieben, wurden SSRE in jeder Visite bis zur Krankheitsprogression erhoben.</p> <p><u>Analyse:</u></p> <p>Die Analyse des Endpunktes basierte auf dem FAS der Studie PROpel und erfolgte zum zweiten Datenschnitt (14.03.2022). Die Analyse für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung wird ergänzend herangezogen (siehe auch Abschnitt 4.2.5.5).</p> <p>Für die Gesamtpopulation wurde der Behandlungsunterschied in Form eines HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wird durch ein Cox-Proportional-Hazards-Modell, adjustiert für die Stratifizierungsvariablen, geschätzt. Bindungen werden mittels Efron-Methode gehandhabt. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Bindungen werden mittels Breslow-Methode gehandhabt. Die für die Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen sind „Metastasen (nur Knochen vs. Viszeral vs. Andere)“ und „Docetaxel-Behandlung des mHSPC (Ja vs. Nein)“.</p> <p>Für die Analyse der Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung basierten der Behandlungsunterschied in Form eines HR mit dem dazugehörigen 95%-KI und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt.</p> <p>Die grafische Darstellung der Ergebnisse für die Gesamtpopulation und Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven.</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für symptomatische skelettbezogene Komplikation (SSRE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROpel	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PROpel handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Studie. Weder die Patienten noch das Studienpersonal haben Kenntnis über die Intervention. Um die Verblindung während der Studie zu gewährleisten, sehen die Studienmedikationen Olaparib und Placebo gleich aus und werden in den gleichen Verpackungen zur Verfügung gestellt.

Die Erhebung des Endpunktes erfolgt anhand objektiver Kriterien. Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten SSRE erfolgt eine Analyse basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Randomisierung umfasst (ITT-Prinzip), mittels a priori definierten, adäquaten statistischen Verfahren.

Die unterschiedlich langen Beobachtungsdauern (18,37 Monate vs. 15,11 Monate im Olaparib+Abirateron-Arm bzw. Vergleichsarm) wurden anhand von Ereigniszeitanalysen berücksichtigt. Für das Nutzendossier wurden post hoc zusätzlich Analysen der Einzelkomponenten mit dem gleichen statistischen Verfahren durchgeführt. Alle Ergebnisse werden ausführlich dargestellt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Unter Einbezug der angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für die Analysen zu SSRE als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt SSRE für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt SSRE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS (Gesamtpopulation) bzw. asymptomatische/mild symptomatische Patienten)

Studie Endpunkt	Olaparib+Abirateron		Placebo+Abirateron		Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Studie PROpel					
Zeit bis zur ersten SSRE					
<i>Gesamtpopulation</i>	41/399 (10,3)	NE [NE; NE]	49/397 (12,3)	NE [NE; NE]	0,76 [0,50; 1,16] ^b 0,2126 ^c
<i>Asymptomatische/ mild symptoma- tische Patienten</i>	23/266 (8,6)	NE [NE; NE]	32/294 (10,9)	NE [NE; NE]	0,70 [0,40; 1,19] ^d 0,1871 ^d
Zeit bis zur ersten Strahlentherapie					
<i>Gesamtpopulation</i>	28/399 (7,0)	NE [NE; NE]	40/397 (10,1)	NE [NE; NE]	0,64 [0,39; 1,03] ^b 0,0866 ^c
<i>Asymptomatische/ mild symptoma- tische Patienten</i>	13/266 (4,9)	NE [NE; NE]	25/294 (8,5)	NE [NE; NE]	0,50 [0,25; 0,96]^d 0,0378^d
Zeit bis zur ersten Knochenfraktur					
<i>Gesamtpopulation</i>	15/399 (3,8)	NE [NE; NE]	15/397 (3,8)	NE [NE; NE]	0,87 [0,42; 1,80] ^b 0,6777 ^c
<i>Asymptomatische/ mild symptoma- tische Patienten</i>	10/266 (3,8)	NE [NE; NE]	10/294 (3,4)	NE [NE; NE]	0,96 [0,39; 2,35] ^d 0,9308 ^d
Zeit bis zur ersten Rückenmarkskompression					
<i>Gesamtpopulation</i>	3/399 (0,8)	NE [NE; NE]	8/397 (2,0)	NE [NE; NE]	0,31 [0,07; 1,09] ^b 0,0781 ^c
<i>Asymptomatische/ mild symptoma- tische Patienten</i>	2/266 (0,8)	NE [NE; NE]	4/294 (1,4)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] ^d NC ^d

Studie Endpunkt	Olaparib+Abirateron		Placebo+Abirateron		Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Studie PROpel					
Zeit bis zum ersten orthopädisch-chirurgischen Eingriff					
<i>Gesamtpopulation</i>	2/399 (0,5)	NE [NE; NE]	6/397 (1,5)	NE [NE; NE]	0,27 [0,04; 1,19] ^b 0,0985 ^c
<i>Asymptomatische/ mild symptoma- tische Patienten</i>	2/266 (0,8)	NE [NE; NE]	3/294 (1,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] ^d NC ^d
Datenquelle: (9, 10). Datenschnitt DCO2: 14.03.2022; Analyse-Set: FAS (Gesamtpopulation) bzw. Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung. a: Anzahl analysierter Patienten. b: Das HR mit dem zugehörigen 95%-KI wird durch ein Cox-Proportional-Hazards-Modell, adjustiert für die Stratifizierungsvariablen, geschätzt. Die für die Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen sind „Metastasen (nur Knochen vs. Viszeral vs. Andere)“ und „Docetaxel-Behandlung des mHSPC (Ja vs. Nein)“. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. HR <1 zugunsten von Olaparib+Abirateron. c: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Bindungen wurden mittels Breslow-Methode gehandhabt. d: Das HR mit dem zugehörigen 95%-KI und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte basieren auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. HR <1 zugunsten von Olaparib+Abirateron. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

In der Studie PROpel wiesen zum Zeitpunkt des Datenschnitts 10,3% der Patienten im Olaparib+Abirateron-Arm und 12,3% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein SSRE auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen für die Gesamtpopulation (HR [95%-KI]: 0,76 [0,50; 1,16]; p=0,2126).

In der Auswertung der Einzelkomponente Zeit bis zur ersten Strahlentherapie zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Olaparib+Abirateron für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung (HR [95%-KI]: 0,50 [0,25; 0,96]; p=0,0378).

Die folgenden Abbildungen (Abbildung 4-8, Abbildung 4-9, Abbildung 4-10, Abbildung 4-11, Abbildung 4-12, Abbildung 4-13, Abbildung 4-14, Abbildung 4-15, Abbildung 4-16, Abbildung 4-17) zeigen die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven.

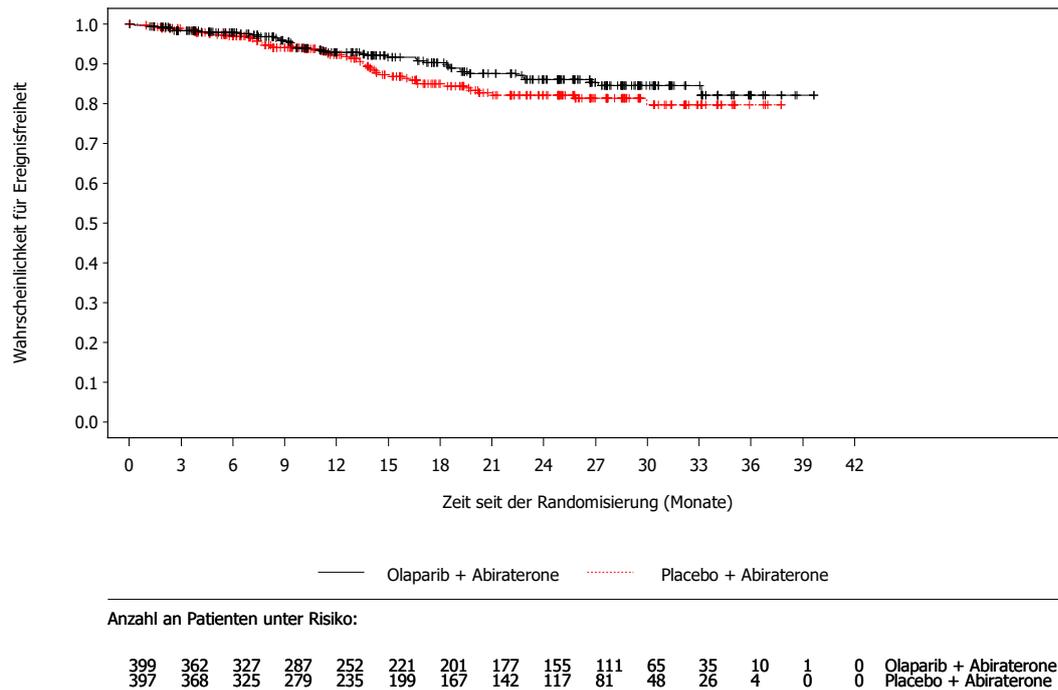


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten SSRE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS (Gesamtpopulation)) (Datenschnitt DCO2: 14.03.2022)

Quelle: (9).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

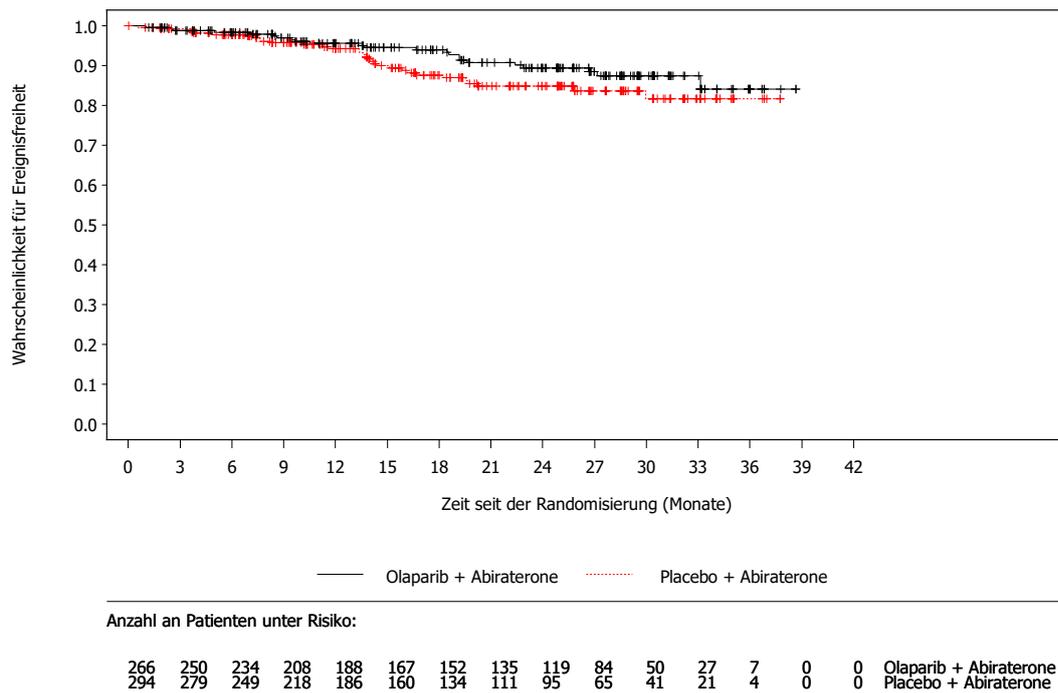


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten SSRE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (Patienten mit asymptomatischem/mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung) (Datenschnitt DCO2: 14.03.2022)

Quelle: (9).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

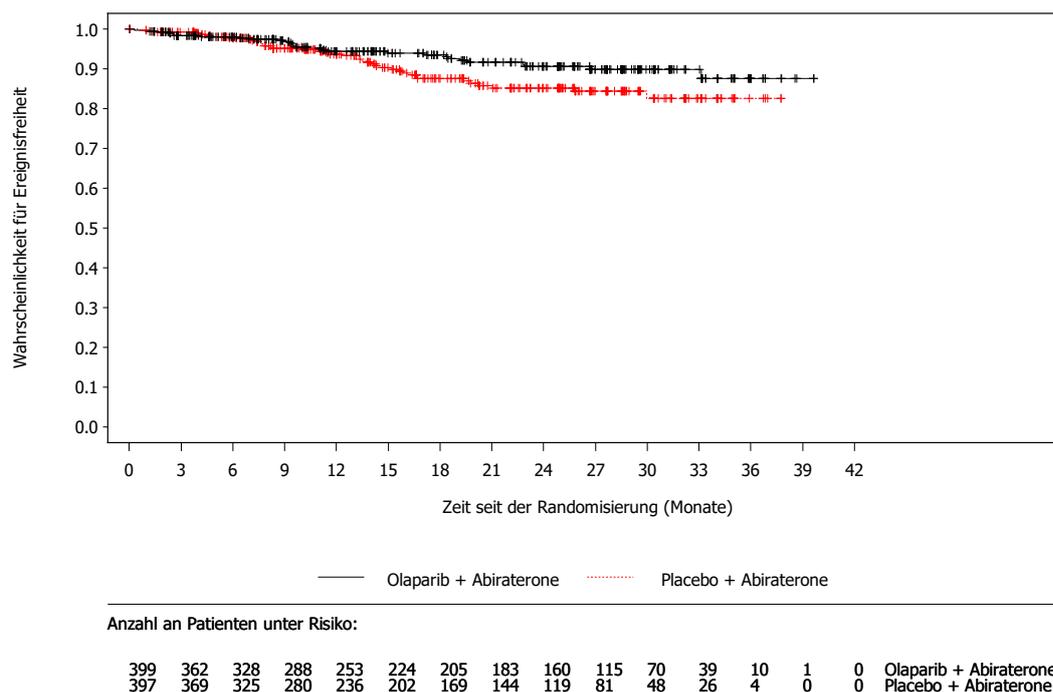


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Strahlentherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS (Gesamtpopulation)) (Datenschnitt DCO2: 14.03.2022)

Quelle: (9).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

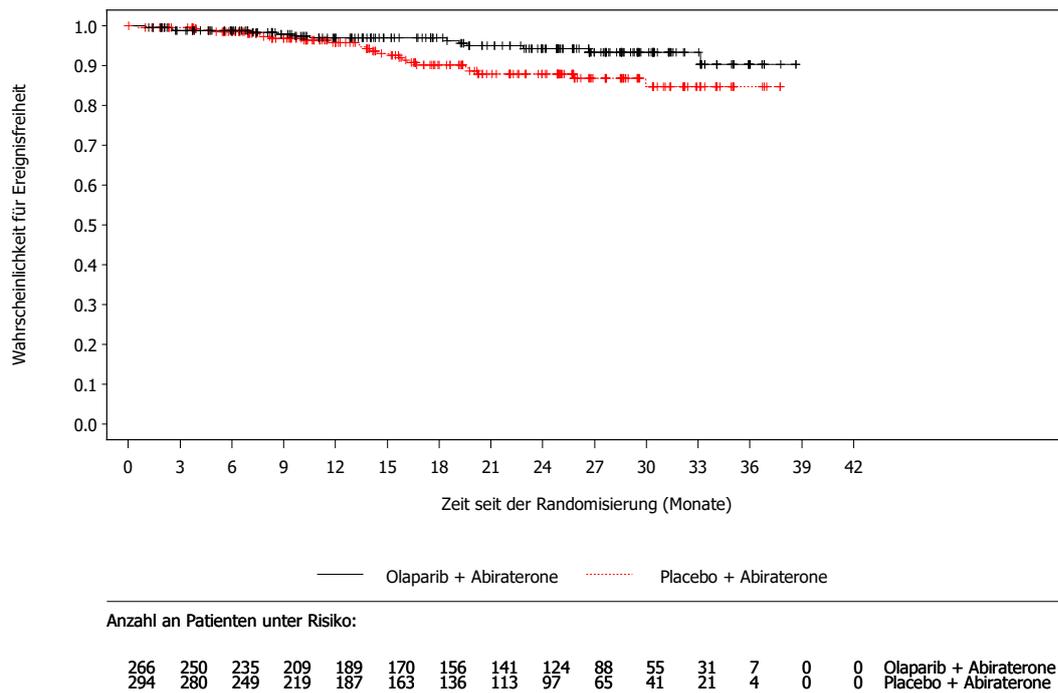


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Strahlentherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (Patienten mit asymptomatischem/mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung) (Datenschnitt DCO2: 14.03.2022)

Quelle: (9).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

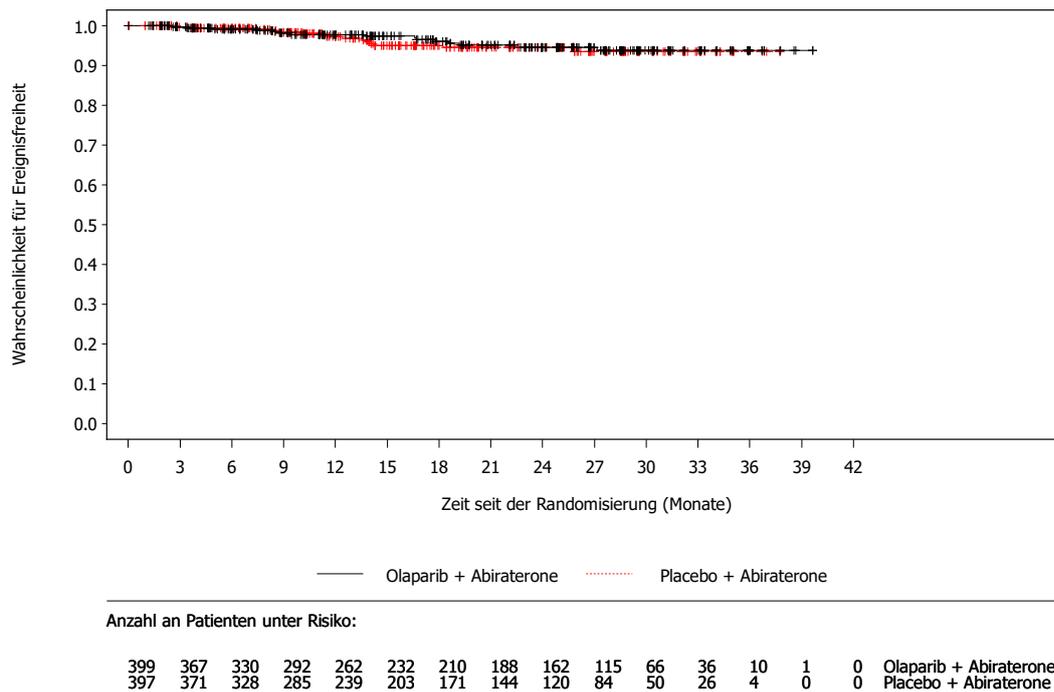


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Knochenfraktur aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS (Gesamtpopulation)) (Datenschnitt DCO2: 14.03.2022)

Quelle: (9).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

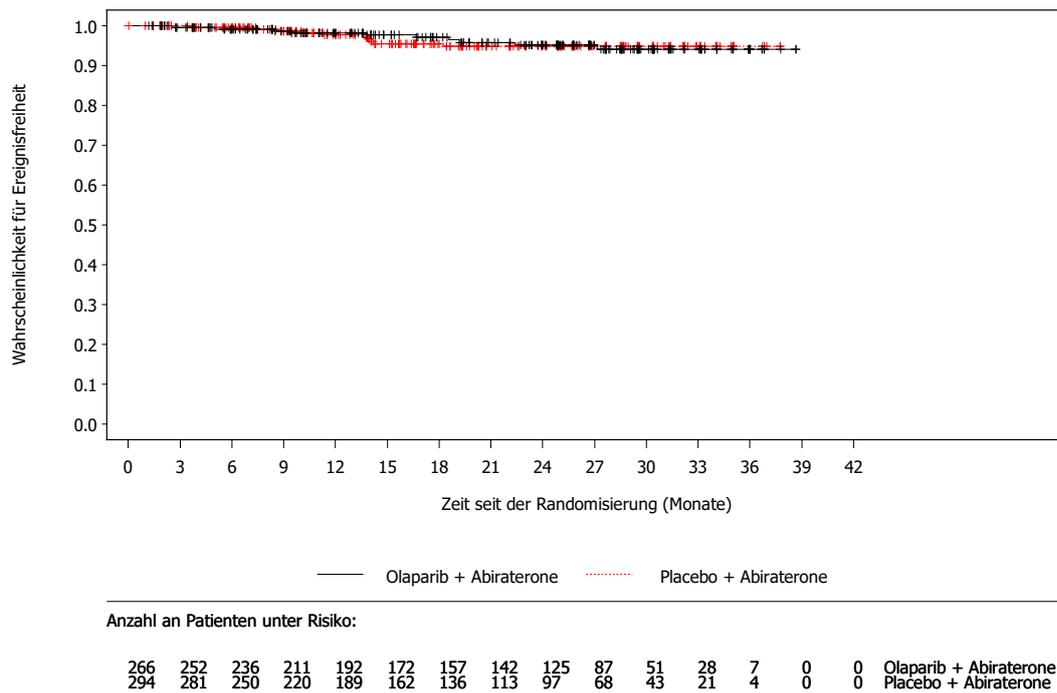


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Knochenfraktur aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (Patienten mit asymptomatischem/mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung) (Datenschnitt DCO2: 14.03.2022)

Quelle: (9).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

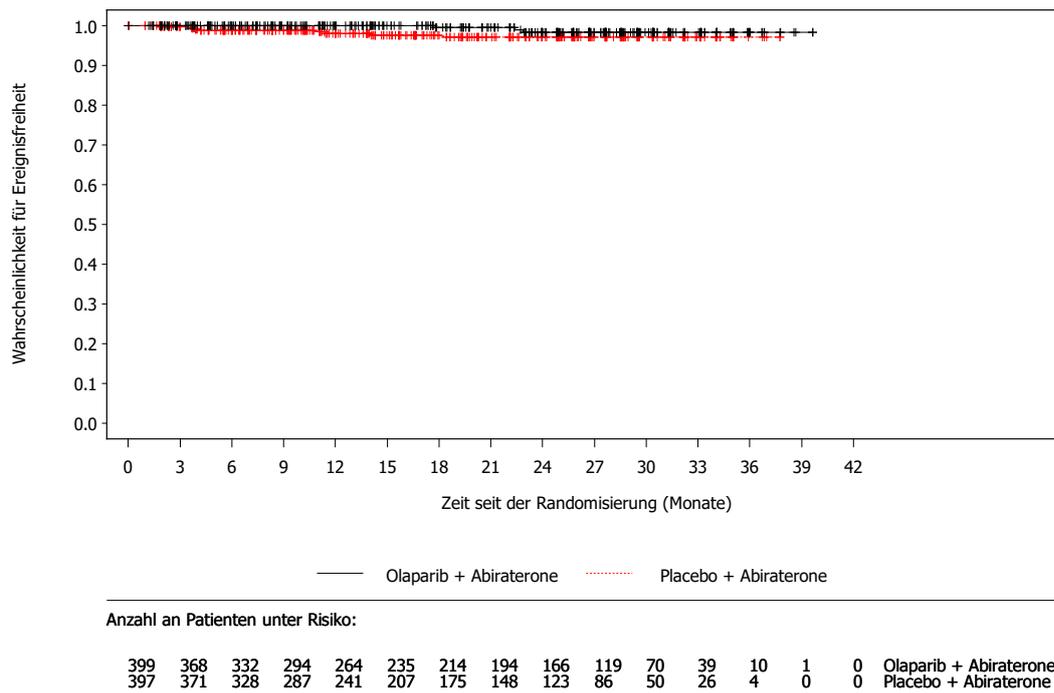


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Rückenmarkskompression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS (Gesamtpopulation)) (Datenschnitt DCO2: 14.03.2022)

Quelle: (9).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

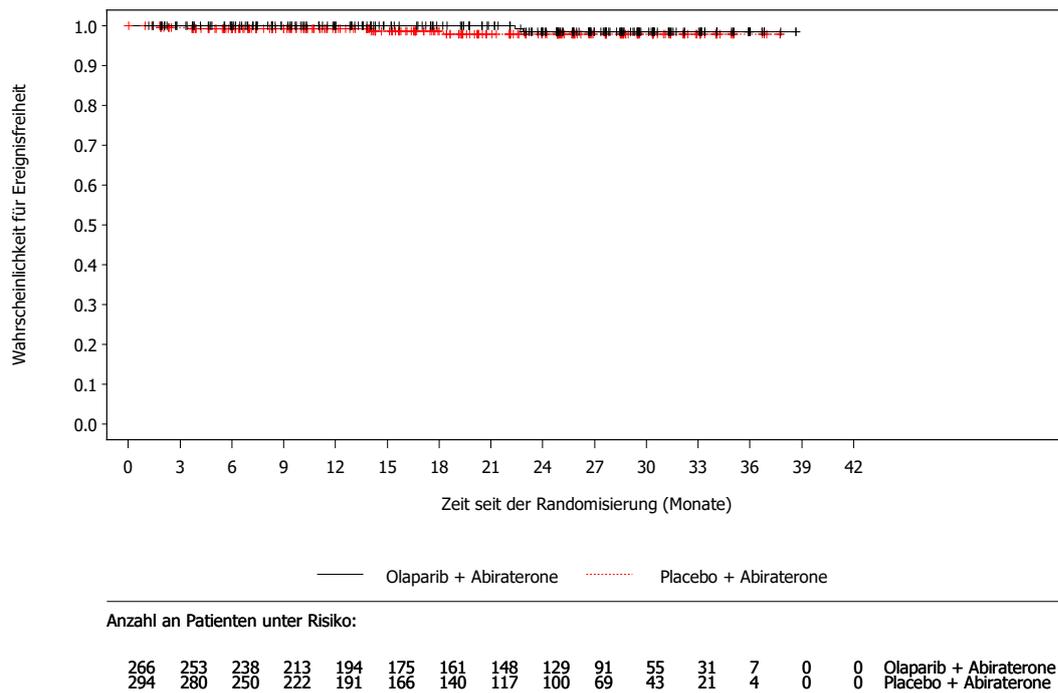


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Rückenmarkskompression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (Patienten mit asymptomatischem/mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung) (Datenschnitt DCO2: 14.03.2022)

Quelle: (9).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

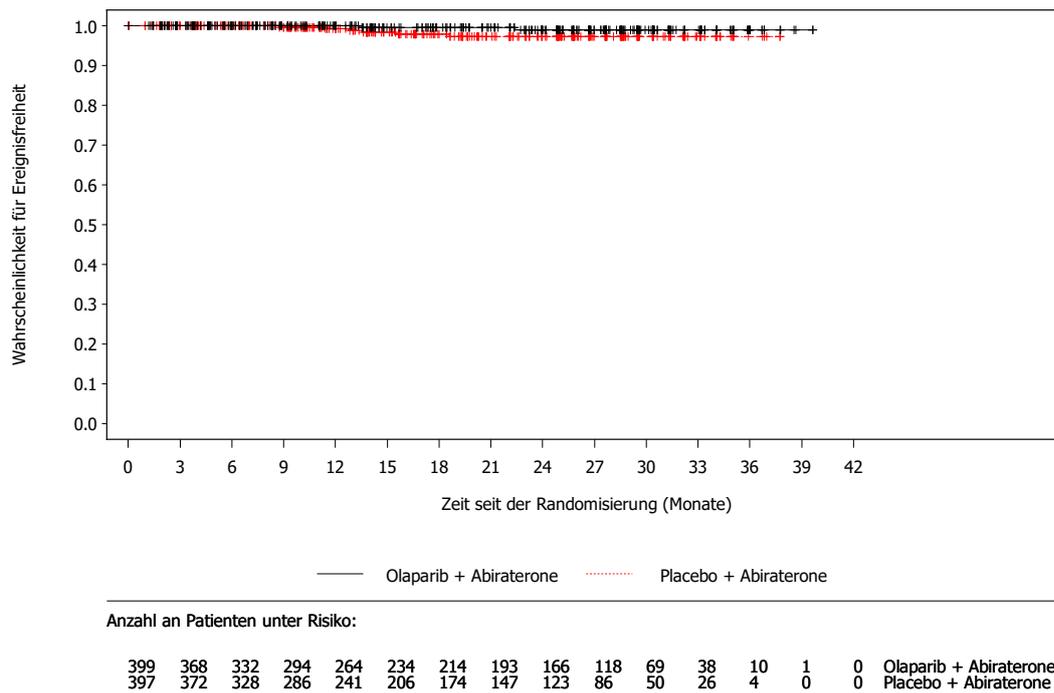


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum ersten orthopädisch-chirurgischen Eingriff aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS (Gesamtpopulation)) (Datenschnitt DCO2: 14.03.2022)

Quelle: (9).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

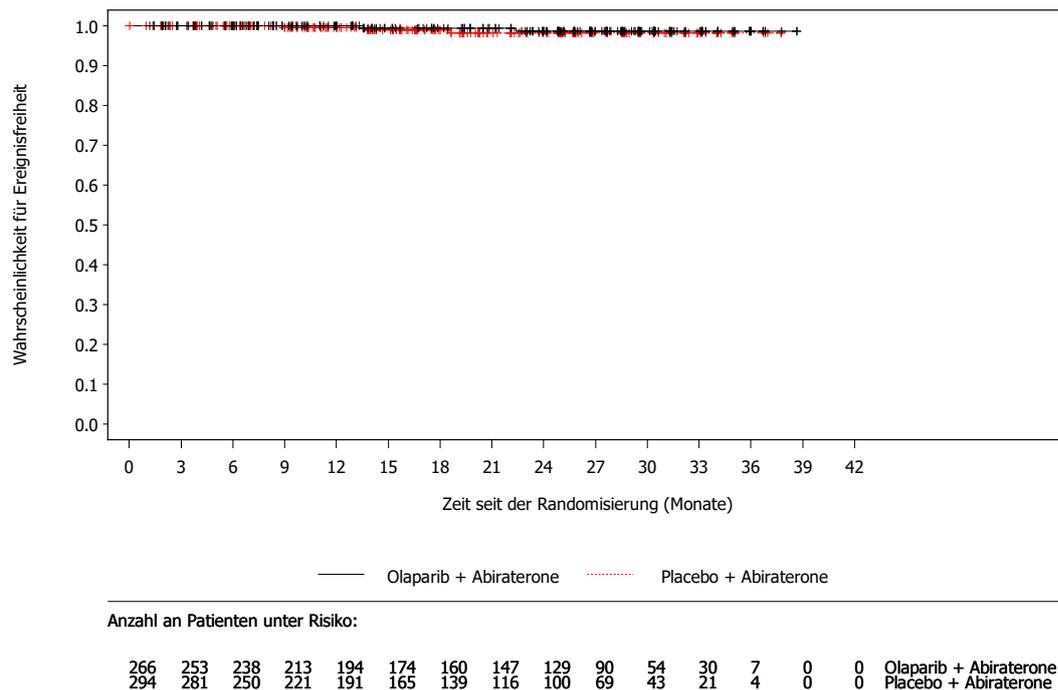


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum ersten orthopädisch-chirurgischen Eingriff aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (Patienten mit asymptomatischem/mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung) (Datenschnitt DCO2: 14.03.2022)

Quelle: (9).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2.3 Zeit bis zur ersten Chemotherapie

Tabelle 4-31: Operationalisierung von Zeit bis zur ersten Chemotherapie

Studie	Operationalisierung
PROpel	<p>Zeit bis zur ersten Chemotherapie</p> <p><u>Definition:</u></p> <p>Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Chemotherapie wird definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten zytotoxischen Chemotherapie zur Behandlung des mCRPC nach Abbruch der randomisierten Behandlung oder dem Tod aus jeglicher Ursache, je nachdem, was früher eintritt. Dies schließt jede erste zytotoxische Chemotherapie ein, unabhängig von der Therapielinie, d. h. Chemotherapien können auch dann berücksichtigt werden, wenn sie als zweite Folgebehandlung oder später begonnen werden, sofern Daten verfügbar sind.</p> <p><u>Erhebung:</u></p> <p>Die Erhebung erfolgte durch die Prüfer:innen, die für die Studienmedikation verblindet waren. Die Erhebung der Chemotherapie als Folgeerhebung erfolgte am Tag 30 nach Therapieabbruch sowie alle zwölf Wochen im Rahmen der Nachverfolgung zum Gesamtüberleben.</p> <p><u>Analyse:</u></p> <p>Die Analyse des Endpunktes basierte auf Patienten ohne jede Chemotherapie für vorherige Krankheitsstadien ihres Prostatakarzinoms, d. h. einer Teilpopulation des FAS der Studie PROpel und erfolgte zum zweiten Datenschnitt (14.03.2022). Die Analyse für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung wird ergänzend herangezogen (siehe auch Abschnitt 4.2.5.5).</p> <p>Für die Gesamtpopulation wurde der Behandlungsunterschied in Form eines HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wird durch ein Cox-Proportional-Hazards-Modell, adjustiert für die Stratifizierungsvariablen, geschätzt. Bindungen werden mittels Efron-Methode gehandhabt. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Bindungen werden mittels Breslow-Methode gehandhabt. Die für die Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen sind „Metastasen (nur Knochen vs. Viszeral vs. Andere)“ und „Docetaxel-Behandlung des mHSPC (Ja vs. Nein)“.</p> <p>Für die Analyse der Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung basierten der Behandlungsunterschied in Form eines HR mit dem dazugehörigen 95%-KI und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt.</p> <p>Die grafische Darstellung der Ergebnisse für die Gesamtpopulation und Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven.</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur ersten Chemotherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROpel	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PROpel handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Studie. Weder die Patienten noch das Studienpersonal haben Kenntnis über die Intervention. Um die Verblindung während der Studie zu gewährleisten, sehen die Studienmedikationen Olaparib und Placebo gleich aus und werden in den gleichen Verpackungen zur Verfügung gestellt.

Der Beginn einer Chemotherapie ist ein objektiv messbares Ereignis und richtet sich nach dem Zustand des Patienten sowie den allgemeinen Behandlungsleitlinien. Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Chemotherapie erfolgt post hoc eine Analyse basierend auf Patienten ohne jede Chemotherapie für vorherige Krankheitsstadien ihres Prostatakarzinoms, d. h. einer Teilpopulation des FAS der Studie PROpel, mittels adäquater statistischer Verfahren, wie sie auch zur Auswertung des primären Endpunktes verwendet wurden.

Die unterschiedlich langen Beobachtungsdauern (26,55 Monate vs. 22,92 Monate im Olaparib+Abirateron-Arm bzw. Vergleichsarm) wurden anhand von Ereigniszeitanalysen berücksichtigt. Die Auswertung des Endpunktes erfolgte über den gesamten zur Verfügung stehenden Beobachtungszeitraum bis zum Datenschnitt. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren lagen nicht vor. Unter Einbezug der angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für die Zeit bis zur ersten Chemotherapie als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Chemotherapie für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (Patienten ohne jede Chemotherapie für vorherige Krankheitsstadien ihres Prostatakarzinoms)

Studie Endpunkt	Olaparib+Abirateron		Placebo+Abirateron		Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Studie PROpel					
Zeit bis zur ersten Chemotherapie					
<i>Gesamtpopulation</i>	133/301 (44,2)	NE [NE; NE]	167/296 (56,4)	23,8 [21,7; 27,0]	0,70 [0,55; 0,87]^b 0,0024^c
<i>Asymptomatische/ mild symptoma- tische Patienten</i>	79/212 (37,3)	NE [NE; NE]	109/212 (51,4)	26,4 [22,7; NE]	0,65 [0,49; 0,87]^d 0,0035^d
Datenquelle: (9). Datenschnitt DCO2: 14.03.2022; Analyse-Set: Patienten ohne jede Chemotherapie für vorherige Krankheitsstadien ihres Prostatakarzinoms (Teilpopulation des FAS (Gesamtpopulation) bzw. Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung). a: Anzahl analysierter Patienten. Der Zuschnitt auf Patienten ohne jede Chemotherapie für vorherige Krankheitsstadien ihres Prostatakarzinoms erfolgte anhand der Angaben des eCRF. Es liegt im vorliegenden Zuschnitt eine Diskrepanz bezüglich des Status zwischen IWRS und eCRF bei einem Patienten vor. b: Das HR mit dem zugehörigen 95%-KI wird durch ein Cox-Proportional-Hazards-Modell, adjustiert für die Stratifizierungsvariablen, geschätzt. Die für die Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen sind „Metastasen (nur Knochen vs. Viszeral vs. Andere)“ und „Docetaxel-Behandlung des mHSPC (Ja vs. Nein)“. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. HR <1 zugunsten von Olaparib+Abirateron. c: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Bindungen wurden mittels Breslow-Methode gehandhabt. d: Das HR mit dem zugehörigen 95%-KI und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte basieren auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. HR <1 zugunsten von Olaparib+Abirateron. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

In der Ereigniszeitanalyse der Zeit bis zur ersten Chemotherapie zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib+Abirateron in der Studie PROpel (HR [95%-KI]: 0,70 [0,55; 0,87]; p=0,0024). Während die mediane Zeit bis zum Ereignis im Placebo+Abirateron-Arm 23,8 Monate betrug, wurde sie bis zum vorliegenden Datenschnitt im Olaparib+Abirateron-Arm noch nicht erreicht.

Für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil in der Zeit bis zur ersten Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,65 [0,49; 0,87]; p=0,0035). Das Risiko, im Beobachtungszeitraum eine erste Chemotherapie zu benötigen, war im Olaparib+Abirateron-Arm um 35% gegenüber dem Kontrollarm reduziert.

Die folgende Abbildung 4-18 und Abbildung 4-19 zeigt die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven.

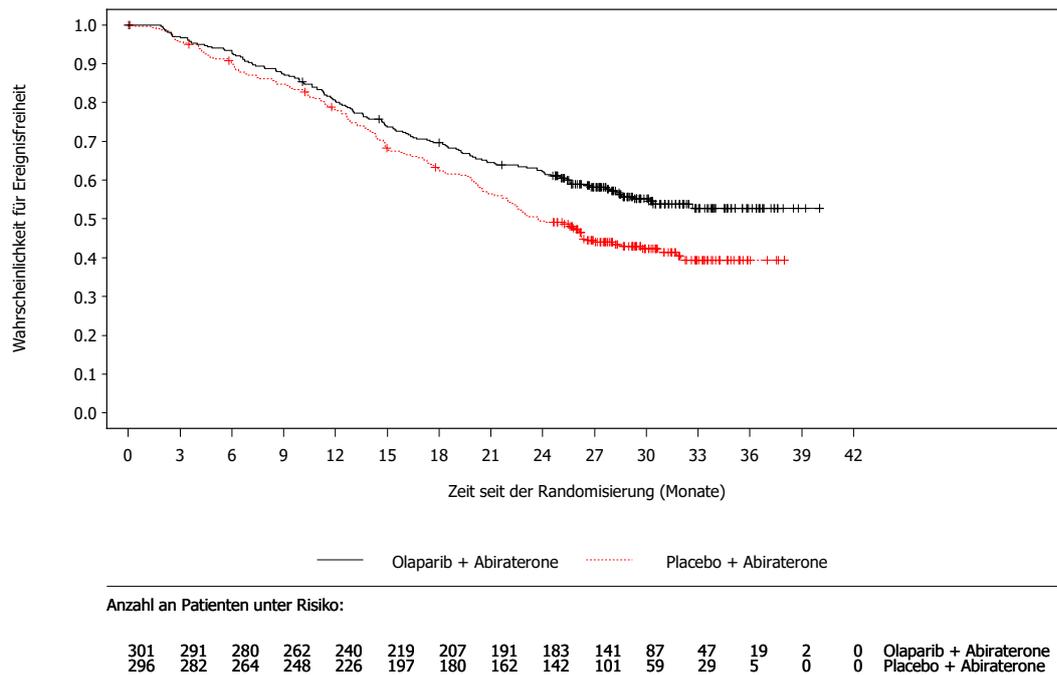


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS (Gesamtpopulation)) (Datenschnitt DCO2: 14.03.2022)

Quelle: (9).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

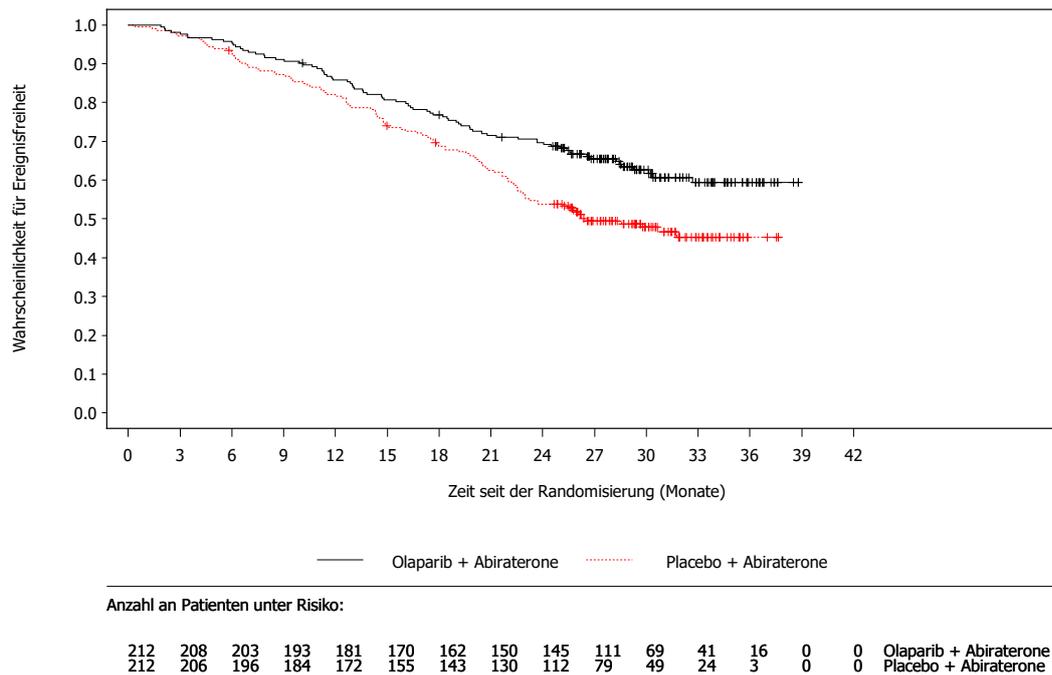


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (Patienten mit asymptomatischem/mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung) (Datenschnitt DCO2: 14.03.2022)

Quelle: (9).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Ein statistisch signifikanter Vorteil von Olaparib+Abirateron konnte ebenfalls in der Ereigniszeitanalyse zur Zeit bis zur ersten Folgetherapie, die jegliche Behandlungsmodalitäten nach Abbruch der Studienmedikation oder Tod umfasste, beobachtet werden (HR [95%-KI]: 0,76 [0,63; 0,90); p=0,0032) (10). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Die folgende Tabelle 4-34 gibt Aufschluss über die Art der Folgetherapien, die bis zum aktuellen Datenschnitt im weiteren Verlauf der Erkrankung nach Abbruch der randomisierten Therapie verabreicht wurden.

Tabelle 4-34: Art der Folgetherapie nach Studienbehandlung – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS (Gesamtpopulation))

Folgetherapie	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	
	Olaparib+Abirateron (N=339)	Placebo+Abirateron (N=397)
Medikamentöse Folgetherapie nach Studienbehandlung^a		
Gesamt	157 (39,3)	198 (49,9)
<i>Immuntherapie</i>	16 (4,0)	17 (4,3)
<i>Hormontherapie</i>	58 (14,5)	69 (17,4)
<i>Zytotoxische Chemotherapie</i>	105 (26,3)	150 (37,8)
<i>Systemische Therapie</i>	1 (0,3)	6 (1,5)
<i>Zielgerichtete Therapie</i>	14 (3,5)	22 (5,5)
<i>PARP-Inhibitor</i>	0	4 (1,0)
<i>Andere</i>	5 (1,3)	8 (2,0)
Radiotherapie nach Studienbehandlung^a		
Gesamt	40 (10,0)	61 (15,4)
Datenquelle: (10). Datenschnitt DCO2: 14.03.2022; Analyse-Set: FAS (Gesamtpopulation). a: Patienten können in mehr als einer Folgetherapie bzw. Radiotherapie gezählt werden. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Nach Abschluss der Studienbehandlung erhielten weniger Patienten des Olaparib+Abirateron-Arms eine medikamentöse Folgetherapie als jene im Kontrollarm (39,3% vs. 49,9%). Am häufigsten wurde eine zytotoxische Chemotherapie nach Studienbehandlung bei Patienten beider Studienarme verabreicht (26,3% und 37,8%). Eine Radiotherapie nach Studienbehandlung wurde seltener bei Patienten des Olaparib+Abirateron-Arms als bei jenen im Kontrollarm durchgeführt (10,0% vs. 15,4%).

Eine Auflistung der Folgetherapien für Patienten mit Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung befindet sich in Anhang 4-G.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2.4 BPI-SF

Tabelle 4-35: Operationalisierung von BPI-SF

Studie	Operationalisierung
PROpel	<p>BFI-SF</p> <p><u>Definition:</u></p> <p>Der BPI-SF ist ein validiertes Messinstrument zur Erhebung der Schmerzen und deren Auswirkung auf den Lebensalltag. Er besteht aus vier Einzelfragen und zwei Domänen mit jeweils vier bzw. sieben Fragen (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.2).</p> <p>Die Fragen aus den Domänen Schmerzintensität und Beeinträchtigung durch Schmerzen wurden auf einer numerischen Skala von 0 bis 10 von den Patienten bewertet, wobei der Wert 0 keinen Schmerzen bzw. keiner Beeinträchtigung und der Wert 10 den schlimmsten vorstellbaren Schmerzen bzw. der stärksten Beeinträchtigung entspricht. Die Auswertung des Fragebogens erfolgte entsprechend des Bewertungshandbuchs.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung werden Responderanalysen sowohl zu Frage 3 (stärkster Schmerz) separat als auch zu der Domäne zur Schmerzintensität (Mittelwert der Fragen 3 bis 6) für die Bewertung der Schmerzintensität herangezogen.</p> <p>Für die Analyse der Domäne zur Beeinträchtigung durch Schmerzen wird der Mittelwert aus den Antworten zu den sieben Fragen 9 a-g gebildet. Der Mittelwert kann zur Analyse verwendet werden, wenn mindestens vier der sieben Fragen ausgefüllt wurden.</p> <p><u>Erhebung:</u></p> <p>Die Erhebung erfolgte durch die Patienten, die für die Studienmedikation verblindet waren.</p> <p>Der BPI-SF wurde täglich an sieben aufeinanderfolgenden Tagen im Vier-Wochen-Rhythmus vom Patienten ausgefüllt (Woche 1, Woche 5, Woche 9 usw.). Woche 1 galt dabei als Baseline-Wert. Die Erhebung erfolgte über die gesamte Studiendauer bis zwölf Wochen nach bestätigter Krankheitsprogression.</p> <p><u>Analyse:</u></p> <p>Die Analyse des Endpunktes basierte auf dem FAS der Studie PROpel und erfolgte zum zweiten Datenschnitt (14.03.2022). Die Analyse für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung wird ergänzend herangezogen (siehe auch Abschnitt 4.2.5.5).</p> <p>Die Rücklaufquote wurde aus der Anzahl der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben, geteilt durch die Gesamtzahl von noch in der Studienpopulation (FAS) verbliebenen Patienten berechnet.</p> <p>Folgende Analysen wurden für den BPI-SF durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schmerzprogression (Frage 3): <ul style="list-style-type: none"> ○ Zeit bis zur ersten Schmerzprogression (Verschlechterung um ≥ 2 Punkte) ○ Mittlere Veränderung des stärksten Schmerzes zu Baseline • Verschlechterung des Schmerzes (Fragen 3-6, supportive Analyse): <ul style="list-style-type: none"> ○ Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Schmerzes (Verschlechterung um ≥ 2 Punkte) • Beeinträchtigung durch Schmerzen (Fragen 9 a-g): <ul style="list-style-type: none"> ○ Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Beeinträchtigung durch Schmerzen (Verschlechterung um $\geq 1,5$ Punkte) ○ Mittlere Veränderung der Beeinträchtigung durch Schmerzen zu Baseline <p>Für die Gesamtpopulation wurde der Behandlungsunterschied in Form eines HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wird durch ein Cox-Proportional-Hazards-Modell, adjustiert für die Stratifizierungsvariablen, geschätzt. Bindungen werden mittels Efron-Methode gehandhabt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Bindungen werden mittels Breslow-Methode gehandhabt. Die für die Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen sind „Metastasen (nur Knochen vs. Viszeral vs. Andere)“ und „Docetaxel-Behandlung des mHSPC (Ja vs. Nein)“. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts das Responsekriterium nicht erfüllt haben, wurden zensiert. Auch wurden Patienten, die zwei oder mehr aufeinander folgende Visiten verpassten, zum Zeitpunkt der letzten planmäßig durchgeführten Visite zensiert.</p> <p>Eine Auflistung der Zensierungsgründe ist in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven (Darstellung in Anhang 4-G).</p> <p>Für die Analyse der Mittelwertdifferenzen wird ein MMRM herangezogen, das die Behandlung, die Visite, die Interaktion zwischen Behandlung und Visite, den PRO-Baselinescore, die Interaktion zwischen Baselinescore und Visite sowie die Stratifizierungsvariablen als feste Effekte im Modell berücksichtigt. Die Interaktion zwischen Behandlung und Visite bleibt unabhängig von ihrer Signifikanz im Modell enthalten. Es wird eine REML-Schätzung verwendet. Jede Visite wird gleich gewichtet. Es werden nur Visiten berücksichtigt mit $\geq 1\%$ der Patienten pro Studienarm.</p> <p>Außerdem erfolgte eine grafische (siehe Anhang 4-G) sowie tabellarische Darstellung der Mittelwerte im zeitlichen Verlauf.</p> <p>Für die Analyse der Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung basierten der Behandlungsunterschied in Form eines HR mit dem dazugehörigen 95%-KI und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt.</p> <p>Die Rücklaufquoten sowie die grafische und tabellarische Darstellung der Mittelwerte im zeitlichen Verlauf für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung sind in Anhang 4-G dargestellt.</p>
<p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BPI-SF in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROpel	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PROpel handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Studie. Weder die Patienten noch das Studienpersonal haben Kenntnis über die Intervention. Um die Verblindung während der Studie zu gewährleisten, sehen die Studienmedikationen Olaparib und Placebo gleich aus und werden in den gleichen Verpackungen zur Verfügung gestellt.

Für den Endpunkt BPI-SF erfolgen die Analysen mittels a priori definierten, adäquaten statistischen Verfahren basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Randomisierung umfasst (ITT-Prinzip).

Es wurden, teilweise post hoc, geeignete Schwellenwerte für die Ereigniszeitanalysen definiert, um den Anforderungen des G-BA Rechnung zu tragen. Die unterschiedlich langen Beobachtungsdauern (15,44 Monate vs. 11,76 Monate im Olaparib+Abirateron-Arm bzw. Vergleichsarm) wurden anhand von Ereigniszeitanalysen berücksichtigt. Die Verblindung der Patienten war über die gesamte Erhebungsdauer gewährleistet. Alle Ergebnisse werden ausführlich dargestellt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Unter Einbezug der angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für die Analysen zum BPI-SF als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt BPI-SF für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Rücklaufquoten

Tabelle 4-37: Rücklaufquoten für den BPI-SF – Studie PROpel (FAS (Gesamtpopulation))

Studie Zeitpunkt	Noch in der Studie verbleibende Anzahl Patienten (n)		Rücklaufquote ^a n (%)	
	Olaparib+ Abirateron	Placebo+ Abirateron	Olaparib+ Abirateron	Placebo+ Abirateron
Studie PROpel				
Baseline	399	397	353 (88,5)	351 (88,4)
Woche 5	398	396	282 (70,9)	295 (74,5)
Woche 9	398	394	273 (68,6)	295 (74,9)
Woche 13	396	392	271 (68,4)	281 (71,7)
Woche 17	394	386	259 (65,7)	274 (71,0)
Woche 21	388	381	258 (66,5)	270 (70,9)
Woche 25	373	376	246 (66,0)	252 (67,0)
Woche 29	361	368	247 (68,4)	244 (66,3)
Woche 33	347	350	242 (69,7)	234 (66,9)
Woche 37	336	345	235 (69,9)	225 (65,2)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Zeitpunkt	Noch in der Studie verbleibende Anzahl Patienten (n)		Rücklaufquote ^a n (%)	
	Olaparib+ Abirateron	Placebo+ Abirateron	Olaparib+ Abirateron	Placebo+ Abirateron
Woche 41	324	329	228 (70,4)	217 (66,0)
Woche 45	318	321	220 (69,2)	210 (65,4)
Woche 49	307	312	219 (71,3)	202 (64,7)
Woche 53	294	292	211 (71,8)	192 (65,8)
Woche 57	283	279	199 (70,3)	178 (63,8)
Woche 61	278	264	193 (69,4)	170 (64,4)
Woche 65	270	249	189 (70,0)	158 (63,5)
Woche 69	262	237	182 (69,5)	149 (62,9)
Woche 73	257	233	171 (66,5)	144 (61,8)
Woche 77	245	217	173 (70,6)	135 (62,2)
Woche 81	238	212	160 (67,2)	128 (60,4)
Woche 85	233	204	163 (70,0)	121 (59,3)
Woche 89	225	190	150 (66,7)	117 (61,6)
Woche 93	213	182	142 (66,7)	110 (60,4)
Woche 97	207	176	141 (68,1)	100 (56,8)
Woche 101	199	160	136 (68,3)	93 (58,1)
Woche 105	196	148	134 (68,4)	92 (62,2)
Woche 109	191	145	123 (64,4)	88 (60,7)
Woche 113	172	128	109 (63,4)	79 (61,7)
Woche 117	155	110	99 (63,9)	62 (56,4)
Woche 121	140	100	91 (65,0)	60 (60,0)
Woche 125	119	85	76 (63,9)	53 (62,4)
Woche 129	98	76	66 (67,3)	48 (63,2)
Woche 133	86	60	57 (66,3)	40 (66,7)
Woche 137	70	52	43 (61,4)	33 (63,5)
Woche 141	57	44	33 (57,9)	25 (56,8)
Woche 145	49	36	28 (57,1)	21 (58,3)
Woche 149	37	22	19 (51,4)	14 (63,6)
Woche 153	31	17	18 (58,1)	8 (47,1)
Woche 157	22	10	13 (59,1)	7 (70,0)
Woche 161	18	5	5 (27,8)	2 (40,0)
Woche 165	8	4	4 (50,0)	2 (50,0)

Studie Zeitpunkt	Noch in der Studie verbleibende Anzahl Patienten (n)		Rücklaufquote ^a n (%)	
	Olaparib+ Abirateron	Placebo+ Abirateron	Olaparib+ Abirateron	Placebo+ Abirateron
Woche 169	4	0	3 (75,0)	0 (NC)
Woche 173	2	0	1 (50,0)	0 (NC)

Datenquelle: (9).
 Datenschnitt DCO2: 14.03.2022; Analyse-Set: FAS (Gesamtpopulation).
 a: Die Rücklaufquote wurde aus der Anzahl der Patienten, deren Fragebogen auswertbar war, geteilt durch die Gesamtzahl von noch in der Studienpopulation (FAS) verbliebenen Patienten berechnet, von denen ein ausgefüllter Fragebogen erwartet wird.
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-37 zeigt die Rücklaufquoten für den BPI-SF in der Studienpopulation (FAS) der Studie PROpel. Die Rücklaufquote lag im Olaparib+Abirateron-Arm bis einschließlich Woche 5 über 70,0%, zwischen Woche 9 und 173 lag sie zwischen 27,8% und 71,8%. Im Kontrollarm fiel der Rücklauf in Woche 25 unter die 70,0% und lag zwischen Woche 29 und 173 zwischen 70,0% und 40,0%.

Die Rücklaufquoten für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung befinden sich in Anhang 4-G.

Werte im Studienverlauf

Tabelle 4-38: Mittelwerte im Studienverlauf für den BPI-SF – Studie PROpel (FAS (Gesamtpopulation))

Studie Endpunkt Zeitpunkt	Olaparib+Abirateron (N=399)		Placebo+Abirateron (N=397)	
	n ^a	MW (SD)	n ^a	MW (SD)
Studie PROpel				
<i>Schmerzprogression (Frage 3)</i>				
Baseline	353	1,99 (2,344)	351	1,64 (2,133)
Woche 5	282	1,52 (2,042)	295	1,29 (1,967)
Woche 9	273	1,36 (2,064)	295	1,08 (1,875)
Woche 13	271	1,26 (1,996)	281	1,23 (1,983)
Woche 17	259	1,36 (2,137)	274	1,10 (1,904)
Woche 21	258	1,39 (2,174)	270	1,08 (1,902)
Woche 25	246	1,24 (1,960)	252	1,22 (1,947)
Woche 29	247	1,30 (2,080)	244	1,20 (1,932)
Woche 33	242	1,36 (2,233)	234	1,31 (2,096)
Woche 37	235	1,34 (2,172)	225	1,14 (1,768)
Woche 41	228	1,23 (2,055)	217	1,10 (1,837)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Endpunkt Zeitpunkt	Olaparib+Abirateron (N=399)		Placebo+Abirateron (N=397)	
	n ^a	MW (SD)	n ^a	MW (SD)
Woche 45	220	1,28 (2,127)	210	1,24 (2,069)
Woche 49	219	1,29 (2,247)	202	1,07 (1,815)
Woche 53	211	1,37 (2,283)	192	1,06 (1,889)
Woche 57	199	1,24 (2,089)	178	1,22 (2,055)
Woche 61	193	1,37 (2,352)	170	1,23 (2,067)
Woche 65	189	1,24 (2,163)	158	1,24 (2,117)
Woche 69	182	1,13 (2,118)	149	1,14 (1,973)
Woche 73	171	1,26 (2,230)	144	1,01 (1,867)
Woche 77	173	1,19 (2,129)	135	1,20 (2,033)
Woche 81	160	1,21 (2,091)	128	1,09 (1,933)
Woche 85	163	1,26 (2,237)	121	1,12 (1,981)
Woche 89	150	1,25 (2,286)	117	1,07 (1,991)
Woche 93	142	1,32 (2,323)	110	1,23 (2,164)
Woche 97	141	1,36 (2,386)	100	1,28 (2,122)
Woche 101	136	1,49 (2,536)	93	1,08 (1,986)
Woche 105	134	1,40 (2,481)	92	0,90 (1,630)
Woche 109	123	1,31 (2,304)	88	1,00 (1,827)
Woche 113	109	1,24 (2,143)	79	0,98 (1,822)
Woche 117	99	1,56 (2,601)	62	0,96 (1,717)
Woche 121	91	1,41 (2,418)	60	0,88 (1,669)
Woche 125	76	1,32 (2,408)	53	0,86 (1,756)
Woche 129	66	1,32 (2,258)	48	0,77 (1,575)
Woche 133	57	1,60 (2,464)	40	0,77 (1,517)
Woche 137	43	1,27 (2,006)	33	0,81 (1,510)
Woche 141	33	0,61 (1,344)	25	1,02 (1,839)
Woche 145	28	0,89 (1,706)	21	1,06 (1,706)
Woche 149	19	1,37 (1,936)	14	1,15 (1,979)
Woche 153	18	0,85 (1,282)	8	1,64 (2,664)
Woche 157	13	1,52 (2,443)	7	2,28 (3,138)
Woche 161	5	1,92 (2,689)	2	1,00 (1,414)
Woche 165	4	3,54 (2,945)	2	0,00 (0,000)
Woche 169	3	2,33 (2,082)	-	-
Woche 173	1	3,00 (NC)	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Endpunkt Zeitpunkt	Olaparib+Abirateron (N=399)		Placebo+Abirateron (N=397)	
	n ^a	MW (SD)	n ^a	MW (SD)
Beeinträchtigung durch Schmerzen (Fragen 9 a-g)				
Baseline	353	1,37 (1,985)	351	1,08 (1,762)
Woche 5	282	1,08 (1,752)	295	0,90 (1,586)
Woche 9	273	0,93 (1,682)	295	0,74 (1,495)
Woche 13	271	0,86 (1,632)	281	0,81 (1,483)
Woche 17	259	0,91 (1,696)	274	0,75 (1,451)
Woche 21	258	0,94 (1,758)	270	0,72 (1,437)
Woche 25	246	0,85 (1,673)	252	0,78 (1,488)
Woche 29	247	0,95 (1,835)	244	0,75 (1,427)
Woche 33	242	1,00 (1,969)	234	0,83 (1,552)
Woche 37	235	0,93 (1,789)	225	0,69 (1,286)
Woche 41	228	0,85 (1,721)	217	0,73 (1,474)
Woche 45	220	0,89 (1,761)	210	0,80 (1,541)
Woche 49	219	0,92 (1,836)	202	0,74 (1,513)
Woche 53	211	0,95 (1,896)	192	0,71 (1,428)
Woche 57	199	0,85 (1,734)	178	0,83 (1,638)
Woche 61	193	0,89 (1,812)	170	0,82 (1,529)
Woche 65	189	0,83 (1,697)	158	0,85 (1,557)
Woche 69	182	0,80 (1,768)	149	0,77 (1,452)
Woche 73	171	0,90 (1,837)	144	0,66 (1,336)
Woche 77	173	0,85 (1,802)	135	0,76 (1,464)
Woche 81	160	0,83 (1,734)	128	0,72 (1,436)
Woche 85	163	0,83 (1,708)	121	0,76 (1,435)
Woche 89	150	0,86 (1,877)	117	0,68 (1,376)
Woche 93	142	0,86 (1,816)	110	0,81 (1,536)
Woche 97	141	0,93 (1,805)	100	0,87 (1,587)
Woche 101	136	0,99 (1,958)	93	0,85 (1,675)
Woche 105	134	0,92 (1,808)	92	0,59 (1,105)
Woche 109	123	0,89 (1,868)	88	0,66 (1,233)
Woche 113	109	0,78 (1,571)	79	0,68 (1,208)
Woche 117	99	1,05 (2,073)	62	0,60 (1,102)
Woche 121	91	0,97 (1,973)	60	0,57 (1,101)
Woche 125	76	0,87 (1,762)	53	0,59 (1,179)
Woche 129	66	0,85 (1,636)	48	0,55 (1,075)
Woche 133	57	1,02 (1,950)	40	0,60 (1,147)

Studie Endpunkt Zeitpunkt	Olaparib+Abirateron (N=399)		Placebo+Abirateron (N=397)	
	n ^a	MW (SD)	n ^a	MW (SD)
Woche 137	43	0,72 (1,331)	33	0,55 (1,075)
Woche 141	33	0,37 (0,941)	25	0,68 (1,105)
Woche 145	28	0,66 (1,320)	21	0,71 (0,989)
Woche 149	19	0,89 (1,396)	14	0,92 (1,178)
Woche 153	18	0,47 (0,853)	8	1,52 (1,377)
Woche 157	13	1,11 (1,844)	7	1,40 (1,612)
Woche 161	5	1,83 (2,420)	2	1,00 (1,414)
Woche 165	4	2,43 (2,427)	2	0,00 (0,000)
Woche 169	3	1,56 (2,002)	-	-
Woche 173	1	0,86 (NC)	-	-

Datenquelle: (9).
 Datenschnitt DCO2: 14.03.2022; Analyse-Set: FAS (Gesamtpopulation).
 a: Anzahl der Patienten mit auswertbarem Fragebogen.
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für die Gesamtpopulation und für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung ist in Anhang 4-G abgelegt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kontinuierliche Analysen über den gesamten Studienverlauf

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt BPI-SF – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS (Gesamtpopulation))

Studie Endpunkt	Olaparib+Abirateron (N=399)			Placebo+Abirateron (N=397)			Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron	
	n ^a	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE)	n ^a	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^c p-Wert	Hedges' g [95%-KI] ^d p-Wert
Studie PROpel								
Schmerzprogression (Frage 3)	330	1,97 (2,301)	-0,14 (0,093)	332	1,62 (2,080)	-0,04 (0,100)	-0,10 [-0,336; 0,131] 0,3875	-0,06 [-0,211; 0,094] 0,4531
Beeinträchtigung durch Schmerzen (Fragen 9 a-g)	330	1,36 (1,927)	-0,09 (0,067)	332	1,08 (1,751)	-0,03 (0,074)	-0,06 [-0,230; 0,114] 0,5059	-0,05 [-0,198; 0,107] 0,5612
Datenquelle: (9). Datenschnitt DCO2: 14.03.2022; Analyse-Set: FAS (Gesamtpopulation). a: Anzahl der Patienten in der MMRM-Analyse mit einem Baselinewert und mindestens einem Wert aus einer folgenden Visite. Es werden nur Visiten berücksichtigt mit ≥1% der Patienten pro Studienarm. b: Mittlerer Baselinewert derjenigen Patienten, die zum entsprechenden Zeitpunkt eine Veränderung im Vergleich zur Baseline aufwiesen. c: Für die Gesamtanalyse wird ein MMRM herangezogen, das die Behandlung, die Visite, die Interaktion zwischen Behandlung und Visite, den PRO-Baselinescore, die Interaktion zwischen Baselinescore und Visite sowie die Stratifizierungsvariablen als feste Effekte im Modell berücksichtigt. Die Analyse umfasst alle geplanten Visiten, die Abbruchvisite und die Follow-up Visiten wurden hingegen aus der Analyse ausgeschlossen. Für die Frage 3 wurde die Toeplitz-Kovarianzmatrix mit Heterogenität zur Modellierung des Fehlers innerhalb eines Probanden verwendet und für die Auswertung der Fragen 9 a-g wurde eine autoregressive Struktur mit Heterogenität zur Modellierung des Fehlers innerhalb des Probanden verwendet. d: Die Effektgröße des Hedges' g beruht auf der Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Liegt das KI für die Effektgröße des Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als klinisch relevanter Effekt interpretiert. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								

Bei der Betrachtung der in Tabelle 4-39 dargestellten Ergebnisse der MMRM-Analyse für die Analysen zum BPI-SF (Schmerzprogression (Frage 3), Beeinträchtigung durch Schmerzen (Fragen 9 a-g)) lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen der Studie PROpel vor. Es wurden dabei jeweils alle verfügbaren Erhebungen bis einschließlich zur Woche 157 betrachtet.

Es erfolgte keine MMRM-Analyse für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung.

Responderanalysen

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt BPI-SF – Zeit bis zur ersten Verschlechterung – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS (Gesamtpopulation) bzw. asymptomatische/mild symptomatische Patienten)

Studie Endpunkt	Olaparib+Abirateron		Placebo+Abirateron		Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Studie PROpel					
Zeit bis zur ersten Schmerzprogression (Frage 3, MID \geq 2)					
<i>Gesamtpopulation</i>	92/399 (23,1)	36,6 [30,2; NE]	88/397 (22,2)	NE [NE; NE]	0,97 [0,72; 1,30] ^b 0,8659 ^c
<i>Asymptomatische/ mild symptoma- tische Patienten</i>	67/266 (25,2)	36,6 [36,6; NE]	69/294 (23,5)	NE [NE; NE]	0,93 [0,67; 1,31] ^d 0,6849 ^d
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Schmerzes (Fragen 3-6, MID \geq 2, supportive Analyse)					
<i>Gesamtpopulation</i>	63/399 (15,8)	NE [NE; NE]	60/397 (15,1)	NE [NE; NE]	0,96 [0,67; 1,37] ^b 0,8122 ^c
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Beeinträchtigung durch Schmerzen (Fragen 9 a-g, MID \geq 1,5)					
<i>Gesamtpopulation</i>	73/399 (18,3)	36,6 [36,6; NE]	78/397 (19,6)	NE [NE; NE]	0,85 [0,62; 1,18] ^b 0,4126 ^c
<i>Asymptomatische/ mild symptoma- tische Patienten</i>	54/266 (20,3)	36,6 [36,6; NE]	60/294 (20,4)	NE [NE; NE]	0,87 [0,60; 1,26] ^d 0,4684 ^d

Studie Endpunkt	Olaparib+Abirateron		Placebo+Abirateron		Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Datenquelle: (9). Datenschnitt DCO2: 14.03.2022; Analyse-Set: FAS (Gesamtpopulation) bzw. Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung. a: Anzahl analysierter Patienten. b: Das HR mit dem zugehörigen 95%-KI wird durch ein Cox-Proportional-Hazards-Modell, adjustiert für die Stratifizierungsvariablen, geschätzt. Die für die Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen sind „Metastasen (nur Knochen vs. Viszeral vs. Andere)“ und „Docetaxel-Behandlung des mHSPC (Ja vs. Nein)“. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. HR <1 zugunsten von Olaparib+Abirateron. c: p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Bindungen wurden mittels Breslow-Methode gehandhabt. d: Das HR mit dem zugehörigen 95%-KI und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte basieren auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. HR <1 zugunsten von Olaparib+Abirateron. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

In den Ereigniszeitanalysen der Gesamtpopulation zum BPI-SF (Schmerzprogression (Frage 3), Verschlechterung des Schmerzes (Fragen 3-6), Beeinträchtigung durch Schmerzen (Fragen 9 a-g)) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen der Studie PROpel.

In den Ereigniszeitanalysen der Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung zum BPI-SF (Schmerzprogression (Frage 3) und Beeinträchtigung durch Schmerzen (Fragen 9 a-g)) zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen. Es erfolgte keine Analyse zum BPI-SF Verschlechterung des Schmerzes (Fragen 3-6) für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2.5 EQ-5D VAS

Tabelle 4-41: Operationalisierung von EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
PROpel	<p>EQ-5D VAS</p> <p><u>Definition:</u></p> <p>Der EQ-5D-5L ist ein standardisiertes, generisches Instrument zur Beschreibung und Auswertung des Gesundheitszustandes. Er besteht aus zwei Komponenten. Der deskriptive Teil besteht aus Fragen zu den fünf Dimensionen Mobilität, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen, Angst/Niedergeschlagenheit und Selbstversorgung mit jeweils fünf Ausprägungen. Die andere Komponente des EQ-5D ist die VAS. Es handelt sich hierbei um eine 20 cm lange visuelle, vertikale Skala, auf der der Patient seinen Gesundheitszustand selbst von 0 (schlechtmöglicher momentaner Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheit) einstuft.</p> <p><u>Erhebung:</u></p> <p>Die Erhebung erfolgte durch die Patienten, die für die Studienmedikation verblindet waren. Die EQ-5D VAS wurde von Tag 1 alle acht Wochen erhoben. Die Erhebung erfolgte über die gesamte Studiendauer bis zwölf Wochen nach bestätigter Krankheitsprogression.</p> <p><u>Analyse:</u></p> <p>Die Analyse des Endpunktes basierte auf dem FAS der Studie PROpel und erfolgte zum zweiten Datenschnitt (14.03.2022). Die Analyse für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung wird ergänzend herangezogen (siehe auch Abschnitt 4.2.5.5).</p> <p>Folgende Analysen wurden für die EQ-5D VAS durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) • Mittlere Veränderung der EQ-5D VAS zu Baseline <p>Die Analysen erfolgten analog zu denen des BPI-SF (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.4).</p> <p>Die grafischen Darstellungen der Ergebnisse für die Gesamtpopulation und Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung (Kaplan-Meier-Kurve und Verlaufsgrafik) sind in Anhang 4-G abgelegt.</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROpel	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PROpel handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Studie. Weder die Patienten noch das Studienpersonal haben Kenntnis über die Intervention. Um die Verblindung während der Studie zu gewährleisten, sehen die Studienmedikationen Olaparib und Placebo gleich aus und werden in den gleichen Verpackungen zur Verfügung gestellt.

Für den Endpunkt EQ-5D VAS erfolgen die Analysen mittels a priori definierten, adäquaten statistischen Verfahren basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Randomisierung umfasst (ITT-Prinzip).

Die unterschiedlich langen Beobachtungsdauern (17,41 Monate vs. 11,99 Monate im Olaparib+Abirateron-Arm bzw. Vergleichsarm) wurden anhand von Ereigniszeitanalysen berücksichtigt. Post hoc wurde ein Schwellenwert von 15% der Skalenspannweite für die Ereigniszeitanalyse definiert, um den Anforderungen des G-BA Rechnung zu tragen. Die Verblindung der Patienten war über die gesamte Erhebungsdauer gewährleistet. Alle Ergebnisse werden ausführlich dargestellt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Unter Einbezug der angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für die Analysen zur EQ-5D VAS als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

RücklaufquotenTabelle 4-43: Rücklaufquoten für die EQ-5D VAS – Studie PROpel
(FAS (Gesamtpopulation))

Studie Zeitpunkt	Noch in der Studie verbleibende Anzahl Patienten (n)		Rücklaufquote ^a n (%)	
	Olaparib+ Abirateron	Placebo+ Abirateron	Olaparib+ Abirateron	Placebo+ Abirateron
Studie PROpel				
Baseline	399	397	270 (67,7)	279 (70,3)
Woche 9	398	396	318 (79,9)	337 (85,1)
Woche 17	394	388	289 (73,4)	307 (79,1)
Woche 25	381	381	268 (70,3)	283 (74,3)
Woche 33	356	361	250 (70,2)	258 (71,5)
Woche 41	333	335	237 (71,2)	236 (70,4)
Woche 49	312	318	233 (74,7)	220 (69,2)
Woche 57	288	285	195 (67,7)	175 (61,4)
Woche 65	275	259	181 (65,8)	150 (57,9)
Woche 73	258	234	170 (65,9)	137 (58,5)
Woche 81	241	217	164 (68,0)	128 (59,0)
Woche 89	228	196	144 (63,2)	112 (57,1)
Woche 97	211	177	138 (65,4)	100 (56,5)
Woche 105	199	155	120 (60,3)	90 (58,1)
Woche 113	178	135	98 (55,1)	66 (48,9)
Woche 121	149	105	76 (51,0)	51 (48,6)
Woche 129	107	80	56 (52,3)	41 (51,3)
Woche 137	78	56	34 (43,6)	27 (48,2)
Woche 145	52	39	18 (34,6)	14 (35,9)
Woche 153	33	20	10 (30,3)	8 (40,0)
Woche 161	19	6	5 (26,3)	2 (33,3)
Woche 169	5	1	1 (20,0)	0 (NC)
Woche 177	1	0	0 (NC)	0 (NC)
Datenquelle: (9). Datenschnitt DCO2: 14.03.2022; Analyse-Set: FAS (Gesamtpopulation). a: Die Rücklaufquote wurde aus der Anzahl der Patienten, deren Fragebogen auswertbar war, geteilt durch die Gesamtzahl von noch in der Studienpopulation (FAS) verbliebenen Patienten berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Tabelle 4-43 zeigt die Rücklaufquoten für die EQ-5D VAS in der Studienpopulation (FAS) der Studie PROpel. Die Rücklaufquote lag im Olaparib+Abirateron-Arm bis einschließlich Woche 49 über 70,0%. Im Kontrollarm fiel die Rücklaufquote ab Woche 49 unter 70,0%.

Die Rücklaufquoten für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung befinden sich in Anhang 4-G.

Werte im Studienverlauf

Tabelle 4-44: Mittelwerte im Studienverlauf für die EQ-5D VAS – Studie PROpel (FAS (Gesamtpopulation))

Studie Endpunkt Zeitpunkt	Olaparib+Abirateron (N=399)		Placebo+Abirateron (N=397)	
	n ^a	MW (SD)	n ^a	MW (SD)
Studie PROpel				
EQ-5D VAS				
Baseline	270	75,9 (18,33)	279	76,9 (17,73)
Woche 9	318	76,0 (19,84)	337	78,8 (18,09)
Woche 17	289	77,2 (18,41)	307	79,2 (17,79)
Woche 25	268	77,5 (18,17)	283	79,1 (18,11)
Woche 33	250	75,5 (19,98)	258	78,9 (16,99)
Woche 41	237	77,7 (16,94)	236	78,8 (17,96)
Woche 49	233	76,6 (18,64)	220	79,6 (16,37)
Woche 57	195	76,6 (18,84)	175	79,3 (17,28)
Woche 65	181	79,3 (17,24)	150	79,7 (17,02)
Woche 73	170	76,0 (20,33)	137	78,8 (17,20)
Woche 81	164	77,0 (19,19)	128	77,9 (17,88)
Woche 89	144	77,4 (19,86)	112	75,5 (19,40)
Woche 97	138	75,9 (20,25)	100	77,5 (19,72)
Woche 105	120	76,6 (19,82)	90	77,7 (19,06)
Woche 113	98	76,9 (19,65)	66	77,5 (17,81)
Woche 121	76	79,5 (18,55)	51	77,7 (18,29)
Woche 129	56	77,2 (17,76)	41	77,0 (17,72)
Woche 137	34	76,1 (19,40)	27	78,6 (16,50)
Woche 145	18	80,3 (15,24)	14	78,6 (16,31)
Woche 153	10	88,4 (12,54)	8	76,5 (16,56)
Woche 161	5	85,8 (10,76)	2	79,0 (11,31)
Woche 169	1	90,0 (NC)	-	-

Studie Endpunkt Zeitpunkt	Olaparib+Abirateron (N=399)		Placebo+Abirateron (N=397)	
	n ^a	MW (SD)	n ^a	MW (SD)
Datenquelle: (9). Datenschnitt DCO2: 14.03.2022; Analyse-Set: FAS (Gesamtpopulation). a: Anzahl der Patienten mit auswertbarem Fragebogen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Die grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für die Gesamtpopulation und für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung ist in Anhang 4-G abgelegt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kontinuierliche Analysen über den gesamten Studienverlauf

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS (Gesamtpopulation))

Studie Endpunkt	Olaparib+Abirateron (N=399)			Placebo+Abirateron (N=397)			Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron	
	n ^a	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE)	n ^a	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^c p-Wert	Hedges' g [95%-KI] ^d p-Wert
Studie PROpel								
EQ-5D VAS	257	75,97 (18,322)	-1,91 (1,003)	268	76,95 (17,685)	-0,93 (1,061)	-0,98 [-3,359; 1,392] 0,4166	-0,06 [-0,230; 0,113] 0,5022
<p>Datenquelle: (9).</p> <p>Datenschnitt DCO2: 14.03.2022; Analyse-Set: FAS (Gesamtpopulation).</p> <p>a: Anzahl der Patienten in der MMRM-Analyse mit einem Baselinewert und mindestens einem Wert aus einer folgenden Visite. Es werden nur Visiten berücksichtigt mit $\geq 1\%$ der Patienten pro Studienarm.</p> <p>b: Mittlerer Baselinewert derjenigen Patienten, die zum entsprechenden Zeitpunkt eine Veränderung im Vergleich zur Baseline aufwiesen.</p> <p>c: Für die Gesamtanalyse wird ein MMRM herangezogen, das die Behandlung, die Visite, die Interaktion zwischen Behandlung und Visite, den PRO-Baselinescore, die Interaktion zwischen Baselinescore und Visite sowie die Stratifizierungsvariablen als feste Effekte im Modell berücksichtigt. Die Analyse umfasst alle geplanten Visiten, die Abbruchvisite und die Follow-up Visiten wurden hingegen aus der Analyse ausgeschlossen. Die Toeplitz-Kovarianzmatrix mit Heterogenität wurde zur Modellierung des Fehlers innerhalb eines Probanden verwendet.</p> <p>d: Die Effektgröße des Hedges' g beruht auf der Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Liegt das KI für die Effektgröße des Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als klinisch relevanter Effekt interpretiert.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>								

Bei der Betrachtung der in Tabelle 4-45 dargestellten Ergebnisse der MMRM-Analyse des Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen der Studie PROpel vor. Es wurden dabei jeweils alle verfügbaren Erhebungen bis einschließlich zur Woche 153 betrachtet.

Es erfolgte keine MMRM-Analyse für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung.

Responderanalysen

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS – Zeit bis zur ersten Verschlechterung – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS (Gesamtpopulation) bzw. asymptomatische/mild symptomatische Patienten)

Studie Endpunkt	Olaparib+Abirateron		Placebo+Abirateron		Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Studie PROpel					
EQ-5D VAS (MID ≥15)					
<i>Gesamtpopulation</i>	120/399 (30,1)	17,4 [11,9; 32,2]	108/397 (27,2)	21,1 [17,4; NE]	1,18 [0,91; 1,54] ^b 0,2097 ^c
<i>Asymptomatische/ mild symptoma- tische Patienten</i>	88/266 (33,1)	22,9 [11,9; NE]	80/294 (27,2)	30,3 [19,3; NE]	1,19 [0,88; 1,61] ^d 0,2659 ^d
Datenquelle: (9).					
Datenschnitt DCO2: 14.03.2022; Analyse-Set: FAS (Gesamtpopulation) bzw. Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung.					
a: Anzahl analysierter Patienten.					
b: Das HR mit dem zugehörigen 95%-KI wird durch ein Cox-Proportional-Hazards-Modell, adjustiert für die Stratifizierungsvariablen, geschätzt. Die für die Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen sind „Metastasen (nur Knochen vs. Viszeral vs. Andere)“ und „Docetaxel-Behandlung des mHSPC (Ja vs. Nein)“. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. HR <1 zugunsten von Olaparib+Abirateron.					
c: p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Bindungen wurden mittels Breslow-Methode gehandhabt.					
d: Das HR mit dem zugehörigen 95%-KI und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte basieren auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. HR <1 zugunsten von Olaparib+Abirateron.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Auf Basis der Analyse der Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustandes zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen für die Gesamtpopulation und für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung der Studie PROpel.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.3.1.3.1.3.1 FACT-P

Tabelle 4-47: Operationalisierung von FACT-P

Studie	Operationalisierung
PROpel	<p>FACT-P</p> <p><u>Definition:</u></p> <p>Der FACT-P ist ein krankheitsspezifischer und validierter Fragebogen zur Erhebung der krankheitsspezifischen Symptome und Lebensqualität von Patienten mit einem Prostatakarzinom. Es wurde die Version 4 des Fragebogens genutzt.</p> <p>Der FACT-P-Fragebogen besteht aus insgesamt 39 Fragen. Zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden diese in Subskalen zum physischen Wohlbefinden (PWB; sieben Fragen), funktionalen Wohlbefinden (FWB; sieben Fragen), emotionalen Wohlbefinden (EWB; sechs Fragen) und sozialen Wohlbefinden (SWB; sieben Fragen) aufgeteilt. Zusätzlich enthält der Fragebogen noch eine Subskala zu zusätzlichen Sorgen, die auch als Prostatakarzinom-Subskala (PCS; zwölf Fragen) bezeichnet wird. Die PCS enthält spezifische Fragen, die krankheitsspezifische Aspekte des Prostatakarzinoms aufgreifen: Schmerzen, Blasen- und Verdauungsfunktion sowie Sexualität. Alle Fragen des FACT-P wurden auf einer fünfstufigen Likert-Skala von 0-4 von den Patienten gewertet, wobei ein Wert von 0 der Antwort „nicht einverstanden“, und ein Wert von 4 der Antwort „sehr einverstanden“ entsprach. Für die Auswertung der Subskalen wurden alle zugehörigen Fragen aufsummiert. Negativ formulierte Fragen wurden dazu umgekehrt, indem die Antwort von 4 abgezogen wird.</p> <p>Die Summe der fünf Subskalen PWB, FWB, EWB, SWB und PCS ergibt den FACT-P-Gesamtscore. Die Auswertung erfolgte entsprechend des Bewertungshandbuchs.</p> <p>Für die einzelnen Fragen, Subskalen und Summenscores bedeuten höhere Werte eine bessere Lebensqualität; bei niedrigeren Werten ist die Lebensqualität wiederum schlechter.</p> <p>Die Ergebnisse aus der Erhebung des FACT-P Fragebogens waren für die Analysen verwertbar, wenn folgende Bedingungen erfüllt waren: Für den Summenscore FACT-P-Gesamtscore mussten mehr als 80% der entsprechenden Einzelfragen beantwortet worden sein. Für die Analyse der Subskalen PWB, FWB, EWB, SWB und PCS mussten mehr als 50% der Einzelfragen ausgefüllt vorliegen. Andernfalls wurde der Summenscore bzw. die Subskala als fehlend bewertet. Wenn eine Subskala als fehlend eingetragen wird, können auch die Summenscores, die diese Subskala beinhalten, nicht berechnet werden.</p> <p><u>Erhebung:</u></p> <p>Die Erhebung erfolgte durch die Patienten, die für die Studienmedikation verblindet waren. Der FACT-P-Fragebogen wurde an Tag 1 und anschließend alle vier Wochen bis Woche 52 erhoben. Nach Woche 52 erfolgte die Erhebung alle acht Wochen. Die Erhebung erfolgte über die gesamte Studiendauer bis zwölf Wochen nach bestätigter Krankheitsprogression.</p> <p><u>Analyse:</u></p> <p>Die Analyse des Endpunktes basierte auf dem FAS der Studie PROpel und erfolgte zum zweiten Datenschnitt (14.03.2022). Die Analyse für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung wird ergänzend herangezogen (siehe auch Abschnitt 4.2.5.5).</p> <p>Folgende Analysen wurden für den FACT-P durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur ersten Verschlechterung <ul style="list-style-type: none"> ○ FACT-P-Gesamtscore um $\geq 23,4$ Punkte ○ PWB um $\geq 4,2$ Punkte (Darstellung in Anhang 4-G) ○ SWB um $\geq 4,2$ Punkte (Darstellung in Anhang 4-G) ○ FWB um $\geq 4,2$ Punkte (Darstellung in Anhang 4-G) ○ EWB um $\geq 3,6$ Punkte (Darstellung in Anhang 4-G)

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ PCS um $\geq 7,2$ Punkte (Darstellung in Anhang 4-G) • Mittlere Veränderung des FACT-P-Gesamtscore zu Baseline <p>Die Analysen erfolgten analog zu denen des BPI-SF (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.4). Die grafischen Darstellungen der Ergebnisse für die Gesamtpopulation und Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung (Kaplan-Meier-Kurven und Verlaufsgrafik) sind in Anhang 4-G abgelegt.</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACT-P in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROpel	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PROpel handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Studie. Weder die Patienten noch das Studienpersonal haben Kenntnis über die Intervention. Um die Verblindung während der Studie zu gewährleisten, sehen die Studienmedikationen Olaparib und Placebo gleich aus und werden in den gleichen Verpackungen zur Verfügung gestellt.

Für den Endpunkt FACT-P erfolgen die Analysen mittels a priori definierten, adäquaten statistischen Verfahren basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Randomisierung umfasst (ITT-Prinzip).

Die unterschiedlich langen Beobachtungsdauern (17,41 Monate vs. 13,73 Monate im Olaparib+Abirateron-Arm bzw. Vergleichsarm) wurden anhand von Ereigniszeitanalysen berücksichtigt. Post hoc wurden Schwellenwerte von 15% der Skalenspannweite für die Ereigniszeitanalysen definiert, um den Anforderungen des G-BA Rechnung zu tragen. Die Verblindung der Patienten war über die gesamte Erhebungsdauer gewährleistet.

Alle Ergebnisse werden ausführlich dargestellt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Unter Einbezug der angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für die Analysen zum FACT-P als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt FACT-P für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Rücklaufquoten

Tabelle 4-49: Rücklaufquoten für den FACT-P – Studie PROpel (FAS (Gesamtpopulation))

Studie Zeitpunkt	Noch in der Studie verbleibende Anzahl Patienten (n)		Rücklaufquote ^a n (%)	
	Olaparib+ Abirateron	Placebo+ Abirateron	Olaparib+ Abirateron	Placebo+ Abirateron
Studie PROpel				
Baseline	399	397	283 (70,9)	300 (75,6)
Woche 5	398	396	328 (82,4)	348 (87,9)
Woche 9	398	394	320 (80,4)	340 (86,3)
Woche 13	396	392	307 (77,5)	316 (80,6)
Woche 17	394	386	292 (74,1)	308 (79,8)
Woche 21	388	381	284 (73,2)	295 (77,4)
Woche 25	373	376	271 (72,7)	290 (77,1)
Woche 29	361	368	272 (75,3)	274 (74,5)
Woche 33	347	350	255 (73,5)	258 (73,7)
Woche 37	336	345	248 (73,8)	250 (72,5)
Woche 41	324	329	243 (75,0)	240 (72,9)
Woche 45	318	321	233 (73,3)	231 (72,0)
Woche 49	307	312	228 (74,3)	217 (69,6)
Woche 53	294	292	224 (76,2)	202 (69,2)
Woche 61	280	273	204 (72,9)	181 (66,3)
Woche 69	263	243	192 (73,0)	155 (63,8)
Woche 77	252	224	181 (71,8)	139 (62,1)
Woche 85	235	210	168 (71,5)	132 (62,9)
Woche 93	218	185	153 (70,2)	115 (62,2)
Woche 101	203	168	147 (72,4)	98 (58,3)
Woche 109	194	146	128 (66,0)	94 (64,4)
Woche 117	163	118	102 (62,6)	65 (55,1)

Studie Zeitpunkt	Noch in der Studie verbleibende Anzahl Patienten (n)		Rücklaufquote ^a n (%)	
	Olaparib+ Abirateron	Placebo+ Abirateron	Olaparib+ Abirateron	Placebo+ Abirateron
Woche 125	130	94	79 (60,8)	52 (55,3)
Woche 133	91	65	60 (65,9)	41 (63,1)
Woche 141	64	47	37 (57,8)	26 (55,3)
Woche 149	41	31	19 (46,3)	15 (48,4)
Woche 157	25	14	10 (40,0)	8 (57,1)
Woche 165	8	5	4 (50,0)	2 (40,0)
Woche 173	3	0	1 (33,3)	0 (NC)

Datenquelle: (9).
 Datenschnitt DCO2: 14.03.2022; Analyse-Set: FAS (Gesamtpopulation).
 a: Die Rücklaufquote wurde aus der Anzahl der Patienten, deren Fragebogen auswertbar war, geteilt durch die Gesamtzahl von noch in der Studienpopulation (FAS) verbliebenen Patienten berechnet.
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-49 zeigt die Rücklaufquoten für den FACT-P in der Studienpopulation (FAS) der Studie PROpel. Die Rücklaufquote lag im Olaparib+Abirateron-Arm bis einschließlich Woche 101 und im Kontrollarm bis einschließlich Woche 45 konstant über 70,0%.

Die Rücklaufquoten für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung befinden sich in Anhang 4-G.

Werte im Studienverlauf

Tabelle 4-50: Mittelwerte im Studienverlauf für den FACT-P-Gesamtscore – Studie PROpel (FAS (Gesamtpopulation))

Studie Endpunkt Zeitpunkt	Olaparib+Abirateron (N=399)		Placebo+Abirateron (N=397)	
	n ^a	MW (SD)	n ^a	MW (SD)
Studie PROpel				
<i>FACT-P-Gesamtscore</i>				
Baseline	283	113,55 (19,630)	300	113,24 (20,789)
Woche 5	328	112,69 (19,232)	348	115,00 (20,309)
Woche 9	320	113,79 (19,954)	340	114,90 (20,809)
Woche 13	307	112,79 (20,740)	316	113,57 (20,401)
Woche 17	292	113,19 (20,299)	308	115,38 (20,275)
Woche 21	284	111,88 (22,225)	295	114,66 (20,715)
Woche 25	271	112,75 (20,338)	290	114,89 (21,101)
Woche 29	272	112,65 (21,720)	274	115,00 (20,360)
Woche 33	255	111,06 (21,567)	258	114,13 (20,820)

Studie Endpunkt Zeitpunkt	Olaparib+Abirateron (N=399)		Placebo+Abirateron (N=397)	
	n ^a	MW (SD)	n ^a	MW (SD)
Woche 37	248	111,61 (20,991)	250	115,15 (20,202)
Woche 41	243	111,63 (20,360)	240	114,87 (20,881)
Woche 45	233	111,71 (21,855)	231	114,63 (21,265)
Woche 49	228	111,87 (21,587)	217	114,99 (20,089)
Woche 53	224	111,05 (20,916)	202	114,37 (20,114)
Woche 61	204	110,14 (21,586)	181	113,06 (20,799)
Woche 69	192	111,44 (21,620)	155	113,48 (21,519)
Woche 77	181	110,15 (22,215)	139	112,90 (22,387)
Woche 85	168	110,44 (21,813)	132	111,40 (22,385)
Woche 93	153	111,06 (22,244)	115	109,91 (23,383)
Woche 101	147	110,43 (22,364)	98	111,10 (22,600)
Woche 109	128	111,68 (22,490)	94	111,59 (20,475)
Woche 117	102	109,09 (22,468)	65	112,54 (20,596)
Woche 125	79	111,29 (22,015)	52	110,20 (23,503)
Woche 133	60	108,78 (21,670)	41	109,13 (19,085)
Woche 141	37	110,72 (19,877)	26	109,38 (21,337)
Woche 149	19	106,78 (24,270)	15	105,26 (21,852)
Woche 157	10	110,05 (23,478)	8	105,73 (27,320)
Woche 165	4	108,17 (25,004)	2	126,25 (26,517)
Woche 173	1	112,00 (NC)	-	-
Datenquelle: (9). Datenschnitt DCO2: 14.03.2022; Analyse-Set: FAS (Gesamtpopulation). a: Anzahl der Patienten mit auswertbarem Fragebogen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Die grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf für die Gesamtpopulation und für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung ist in Anhang 4-G abgelegt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kontinuierliche Analysen über den gesamten Studienverlauf

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt FACT-P – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS (Gesamtpopulation))

Studie Endpunkt	Olaparib+Abirateron (N=399)			Placebo+Abirateron (N=397)			Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron	
	n ^a	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE)	n ^a	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^c p-Wert	Hedges' g [95%-KI] ^d p-Wert
Studie PROpel								
FACT-P- Gesamtscore	277	113,6 (19,638)	-5,77 (1,059)	294	113,5 (20,599)	-5,39 (1,096)	-0,37 [-2,959; 2,214] 0,7773	-0,02 [-0,185; 0,144] 0,8074
<p>Datenquelle: (9). Datenschnitt DCO2: 14.03.2022; Analyse-Set: FAS (Gesamtpopulation). a: Anzahl der Patienten in der MMRM-Analyse mit einem Baselinewert und mindestens einem Wert aus einer folgenden Visite. Es werden nur Visiten berücksichtigt mit ≥1% der Patienten pro Studienarm. b: Mittlerer Baselinewert derjenigen Patienten, die zum entsprechenden Zeitpunkt eine Veränderung im Vergleich zur Baseline aufwiesen. c: Für die Gesamtanalyse wird ein MMRM herangezogen, das die Behandlung, die Visite, die Interaktion zwischen Behandlung und Visite, den PRO-Baselinescore, die Interaktion zwischen Baselinescore und Visite sowie die Stratifizierungsvariablen als feste Effekte im Modell berücksichtigt. Die Analyse umfasst alle geplanten Visiten, die Abbruchvisite und die Follow-up Visiten wurden hingegen aus der Analyse ausgeschlossen. Die Toeplitz-Kovarianzmatrix mit Heterogenität wurde zur Modellierung des Fehlers innerhalb eines Probanden verwendet. d: Die Effektgröße des Hedges' g beruht auf der Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Liegt das KI für die Effektgröße des Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als klinisch relevanter Effekt interpretiert. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>								

Bei der Betrachtung der in Tabelle 4-51 dargestellten Ergebnisse der MMRM-Analyse für den patientenberichteten Endpunkt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-P-Gesamtscore lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen der Studie PROpel vor. Es wurden dabei jeweils alle verfügbaren Erhebungen bis einschließlich Woche 157 betrachtet.

Es erfolgte keine MMRM-Analyse für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung.

Responderanalysen

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt FACT-P – Zeit bis zur ersten Verschlechterung – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS (Gesamtpopulation) bzw. asymptomatische/mild symptomatische Patienten)

Studie Endpunkt	Olaparib+Abirateron		Placebo+Abirateron		Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Studie PROpel					
FACT-P-Gesamtscore - Zeit bis zur Verschlechterung (MID \geq23,4)					
<i>Gesamtpopulation</i>	90/399 (22,6)	NE [NE; NE]	97/397 (24,4)	NE [NE; NE]	0,95 [0,71; 1,27] ^b 0,7597 ^c
<i>Asymptomatische/ mild symptoma- tische Patienten</i>	66/266 (24,8)	NE [NE; NE]	80/294 (27,2)	NE [NE; NE]	0,83 [0,60; 1,15] ^d 0,2546 ^d
Datenquelle: (9). Datenschnitt DCO2: 14.03.2022; Analyse-Set: FAS (Gesamtpopulation) bzw. Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung. a: Anzahl analysierter Patienten. b: Das HR mit dem zugehörigen 95%-KI wird durch ein Cox-Proportional-Hazards-Modell, adjustiert für die Stratifizierungsvariablen, geschätzt. Die für die Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen sind „Metastasen (nur Knochen vs. Viszeral vs. Andere)“ und „Docetaxel-Behandlung des mHSPC (Ja vs. Nein)“. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. HR <1 zugunsten von Olaparib+Abirateron. c: p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Bindungen wurden mittels Breslow-Methode gehandhabt. d: Das HR mit dem zugehörigen 95%-KI und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte basieren auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. HR <1 zugunsten von Olaparib+Abirateron. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

In der Ereigniszeitanalyse zum FACT-P-Gesamtscore zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen für die Gesamtpopulation und für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung der Studie PROpel.

Die Auswertungen der Subskalen sowie der zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.4 Sicherheit

4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse (UE)

Tabelle 4-53: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse (UE)

Studie	Operationalisierung
PROpel	<p>UE</p> <p><u>Definition:</u></p> <p>Ein UE ist das Auftreten eines unerwünschten medizinischen Ereignisses bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, und das nicht notwendigerweise in einem kausalen Zusammenhang mit dieser Behandlung steht. Ein UE kann daher jedes ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen (z. B. ein anormaler Laborbefund), Symptom oder jede Krankheit sein, die zeitlich mit der Anwendung eines Arzneimittels in Zusammenhang steht, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit dem Arzneimittel angenommen wird oder nicht.</p> <p>Der Begriff UE umfasst sowohl schwerwiegende als auch nicht schwerwiegende UE und kann auch eine Verschlechterung eines bereits bestehenden medizinischen Ereignisses umfassen. Ein UE kann jederzeit auftreten, selbst wenn keine Studienbehandlung durchgeführt wurde.</p> <p>Gemäß Studienprotokoll sollten Ereignisse sowie Verschlechterungen von Laborparametern, die eindeutig der Krankheitsprogression zugeordnet werden können, nicht als UE/SUE erfasst werden.</p> <p>Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 24.0 und CTCAE Version 4.03.</p> <p><u>Erhebung:</u></p> <p>Die Erhebung von UE wird in dem Zeitraum ab Unterzeichnung der Patienteninformation und Einwilligungserklärung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung durchgeführt. Alle UE bzw. SUE, die während dieser 30-tägigen Nachbeobachtungsphase andauern oder neu auftreten, müssen bis zur Auflösung auch über diese 30 Tage hinaus nachverfolgt werden. Im Rahmen der Nachbeobachtung für das Gesamtüberleben sollte auch erfasst werden, ob die Patienten ein MDS oder eine AML oder andere neue Primärtumoren entwickelt haben, die als SUE eingestuft wird.</p> <p>Die vorgelegten Analysen für die Nutzenbewertung beinhalten Ereignisse ab Behandlungsbeginn bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung bzw. bis Abbruch der Studie hinsichtlich MDS/AML oder anderer neuer Primärtumoren.</p> <p><u>Analyse:</u></p> <p>Die Analyse des Endpunktes basierte auf dem SAS der Studie PROpel und erfolgte zum zweiten Datenschnitt (14.03.2022). Die Analyse für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung wird ergänzend herangezogen (siehe auch Abschnitt 4.2.5.5).</p> <p>Patienten mit mehreren Ereignissen für ein UE wurden für die Auswertung der jeweiligen UE einmal gezählt. Patienten mit Ereignissen in mehreren UE wurden in allen Auswertungen der entsprechenden UE herangezogen.</p> <p>Folgende Analysen wurden zu den UE durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Auftreten von <ul style="list-style-type: none"> ○ Jeglichen UE, schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE ○ Therapieabbrüchen aufgrund von UE ○ UE von besonderem klinischen Interesse (Gesamtraten, schwer (CTCAE-Grad ≥ 3), schwerwiegend) <ul style="list-style-type: none"> ▪ MDS/AML ▪ Neuer Primärtumor (nicht MDS/AML) ▪ Pneumonitis ○ UE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE dargestellt nach SOC/PT gemäß den Vorgaben des G-BA bezüglich der Mindesthäufigkeiten

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Deskriptive Darstellung <ul style="list-style-type: none"> ○ Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC/PT <p>Für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen im Rahmen der Sicherheit wird ein unstratifizierter Log-Rank-Test mit der Breslow-Methode für Bindungen zur Ableitung des p-Werts verwendet. Der Behandlungsunterschied in Form eines HR wird durch ein Cox-Proportional-Hazards-Modell mit der Efron-Methode für Bindungen geschätzt.</p> <p>Die grafischen Darstellungen (Kaplan-Meier-Kurven) für die Gesamtraten sind unter den Ergebnistabellen abgebildet, für die Darstellung nach SOC und PT sind diese in Anhang 4-G abgelegt.</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse (UE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROpel	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PROpel handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Studie. Weder die Patienten noch das Studienpersonal haben Kenntnis über die Intervention. Um die Verblindung während der Studie zu gewährleisten, sehen die Studienmedikationen Olaparib und Placebo gleich aus und werden in den gleichen Verpackungen zur Verfügung gestellt.

Für den Endpunkt UE erfolgen die Auswertungen mittels adäquater statistischer Verfahren (Ereigniszeitanalysen) basierend auf dem SAS, die die unterschiedlich langen Beobachtungszeiten berücksichtigen (21,21 Monate vs. 16,66 Monate im Olaparib+Abirateron-Arm bzw. Vergleichsarm). Alle Ergebnisse werden ausführlich dargestellt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor.

Unter Einbezug der angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für die Analysen zu den UE als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt UE für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.4.1.1 Gesamtrate unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von UE (Gesamtraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (SAS (Gesamtpopulation))

Studie Endpunkt	Olaparib+Abirateron		Placebo+Abirateron		Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b p-Wert ^c
Studie PROpel					
<i>Gesamtpopulation</i>					
Jegliche UE	389/398 (97,7)	0,5 [0,5; 0,8]	378/396 (95,5)	1,0 [0,9; 1,2]	1,32 [1,14; 1,52] 0,0002
Jegliche schwere UE (CTCAE- Grad ≥3)	210/398 (52,8)	19,8 [14,4; 24,7]	160/396 (40,4)	27,8 [21,4; NE]	1,32 [1,08; 1,62] 0,0079
Jegliche SUE	154/398 (38,7)	31,9 [26,0; NE]	117/396 (29,5)	NE [NE; NE]	1,28 [1,004; 1,63] 0,0467
Therapieabbrüche aufgrund von UE	65/398 (16,3)	NE [NE; NE]	41/396 (10,4)	NE [NE; NE]	1,52 [1,03; 2,27] 0,0340
Datenquelle: (9). Datenschnitt DCO2: 14.03.2022; Analyse-Set: SAS (Gesamtpopulation). a: Anzahl analysierter Patienten. b: Das HR mit dem zugehörigen 95%-KI wird durch ein Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzt. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. HR <1 zugunsten von Olaparib+Abirateron. c: p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test. Bindungen wurden mittels Breslow-Methode gehandhabt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

In der Gesamtpopulation traten jegliche UE im Olaparib+Abirateron-Arm häufiger auf als im Kontrollarm (Olaparib+Abirateron-Arm: 97,7%; Kontrollarm: 95,5%). Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Abirateron vor (HR [95%-KI]: 1,32 [1,14; 1,52]; p=0,0002). UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 wurden statistisch signifikant häufiger im Olaparib+Abirateron-Arm als im Kontrollarm beobachtet (Olaparib+Abirateron-Arm: 52,8%; Kontrollarm: 40,4%; HR [95%-KI]: 1,32 [1,08; 1,62]; p=0,0079). SUE wurden im Olaparib+Abirateron-Arm häufiger beobachtet als im Kontrollarm (Olaparib+Abirateron-Arm: 38,7%; Kontrollarm: 29,5%). Die Ereigniszeitanalyse zeigte zwischen den Studienarmen einen statistisch signifikanten Unterschied (HR [95%-KI]: 1,28 [1,004; 1,63]; p=0,0467). Therapieabbrüche aufgrund von UE traten im Olaparib+Abirateron-Arm im Vergleich zum Kontrollarm häufiger auf (Olaparib+Abirateron-Arm: 16,3%; Kontrollarm: 10,4%). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Abirateron (HR [95%-KI]: 1,52 [1,03; 2,27]; p=0,0340).

Die Auswertungen der oben beschriebenen UE werden anhand der folgenden Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 4-20, Abbildung 4-21, Abbildung 4-22, Abbildung 4-23) veranschaulicht.

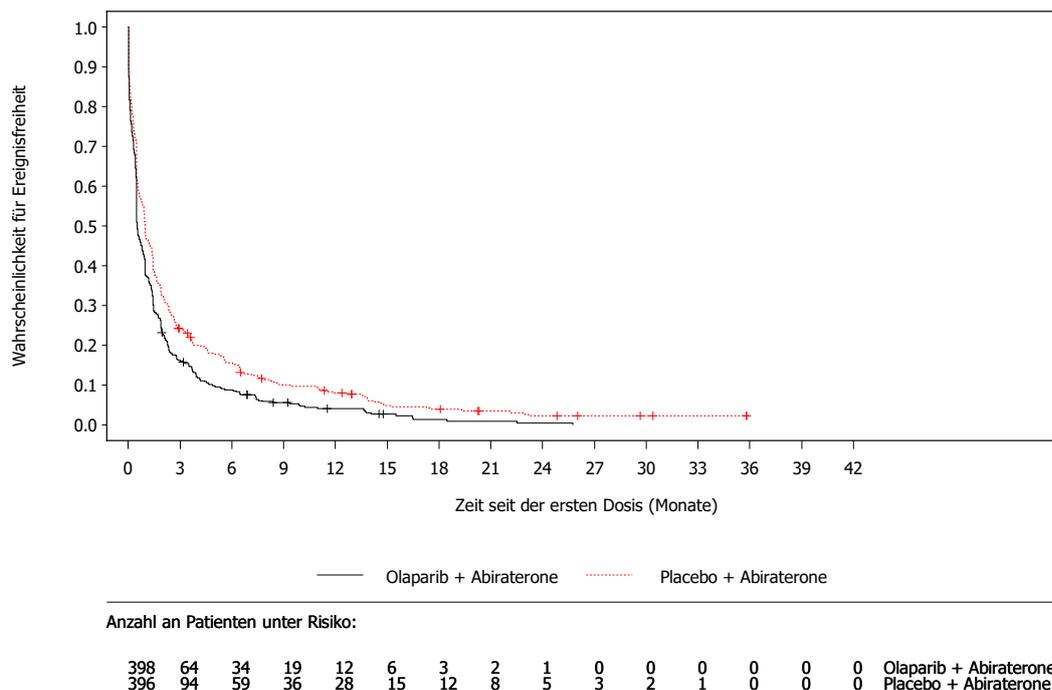


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (SAS (Gesamtpopulation)) (Datenschnitt DCO2: 14.03.2022)

Quelle: (9).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

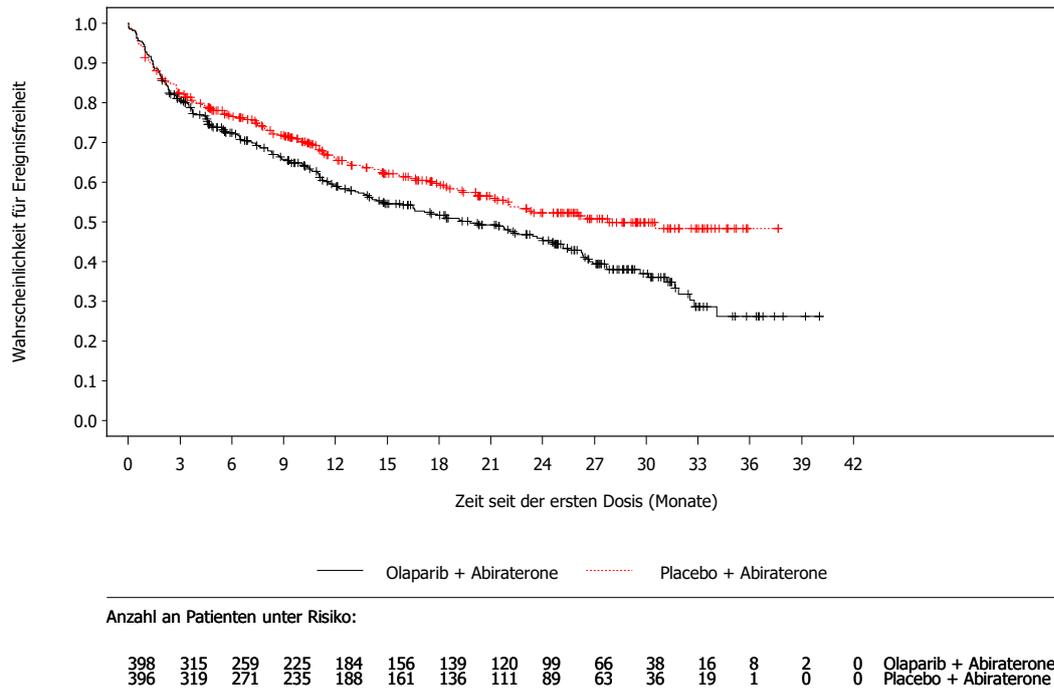


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (SAS (Gesamtpopulation)) (Datenschnitt DCO2: 14.03.2022)

Quelle: (9).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

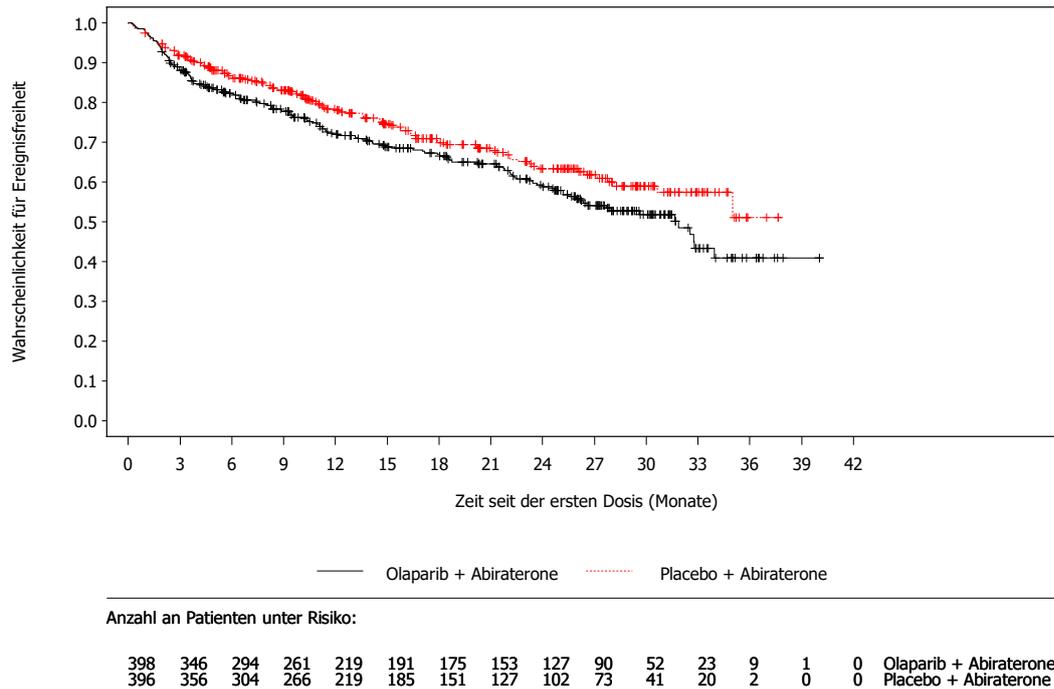


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (SAS (Gesamtpopulation)) (Datenschnitt DCO2: 14.03.2022)

Quelle: (9).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

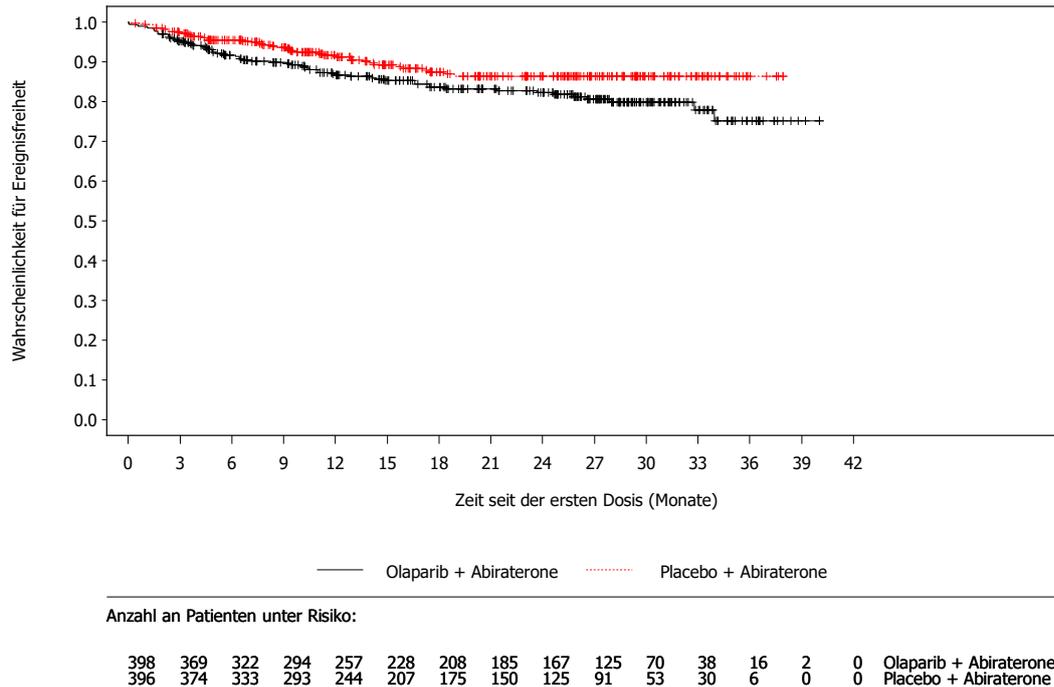


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (SAS (Gesamtpopulation)) (Datenschnitt DCO2: 14.03.2022)

Quelle: (9).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von UE (Gesamtraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (Asymptomatische/mild symptomatische Patienten)

Studie Endpunkt	Olaparib+Abirateron		Placebo+Abirateron		Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	
Studie PROpel					
<i>Asymptomatische/mild symptomatische Patienten</i>					
Jegliche UE	258/266 (97,0)	0,7 [0,5; 1,0]	277/294 (94,2)	1,1 [0,9; 1,4]	1,30 [1,09; 1,54] 0,0029
Jegliche schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3)	137/266 (51,5)	22,4 [16,6; 26,7]	115/294 (39,1)	NE [NE; NE]	1,29 [1,01; 1,66] 0,0429
Jegliche SUE	100/266 (37,6)	32,5 [26,0; NE]	82/294 (27,9)	NE [NE; NE]	1,28 [0,96; 1,72] 0,0958
Therapieabbrüche aufgrund von UE	46/266 (17,3)	NE [NE; NE]	30/294 (10,2)	NE [NE; NE]	1,60 [1,01; 2,55] 0,0440
Datenquelle: (9). Datenschnitt DCO2: 14.03.2022; Analyse-Set: Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung. a: Anzahl analysierter Patienten. b: Das HR mit dem zugehörigen 95%-KI und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte basieren auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. HR <1 zugunsten von Olaparib+Abirateron. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Bei Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung traten jegliche UE im Olaparib+Abirateron-Arm häufiger auf als im Kontrollarm (Olaparib+Abirateron-Arm: 97,0%; Kontrollarm: 94,2%). Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Abirateron vor (HR [95%-KI]: 1,30 [1,09; 1,54]; p=0,0029). UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 wurden statistisch signifikant häufiger im Olaparib+Abirateron-Arm als im Kontrollarm beobachtet (Olaparib+Abirateron-Arm: 51,5%; Kontrollarm: 39,1%; HR [95%-KI]: 1,29 [1,01; 1,66]; p=0,0429). Für SUE wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt (HR [95%-KI]: 1,28 [0,96; 1,72]; p=0,0958). Therapieabbrüche aufgrund von UE traten im Olaparib+Abirateron-Arm im Vergleich zum Kontrollarm häufiger auf (Olaparib+Abirateron-Arm: 17,3%; Kontrollarm: 10,2%). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Abirateron (HR [95%-KI]: 1,60 [1,01; 2,55]; p=0,0440).

Die Auswertungen der oben beschriebenen UE werden anhand der folgenden Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 4-24, Abbildung 4-25, Abbildung 4-26, Abbildung 4-27) veranschaulicht.

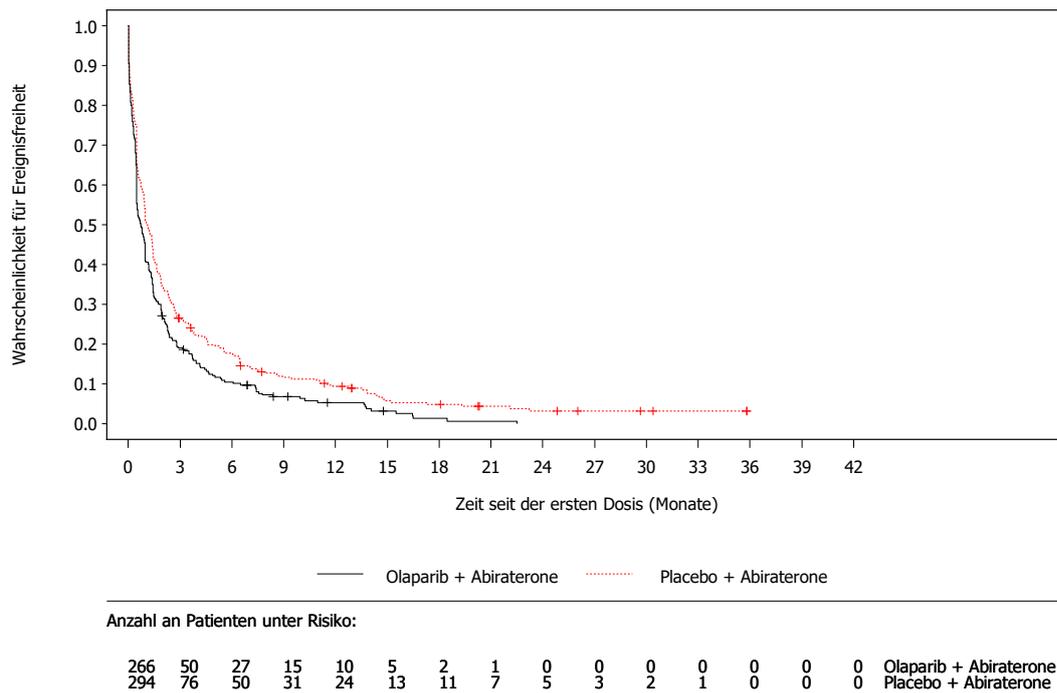


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (Asymptomatische/mild symptomatische Patienten) (Datenschnitt DCO2: 14.03.2022)

Quelle: (9).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

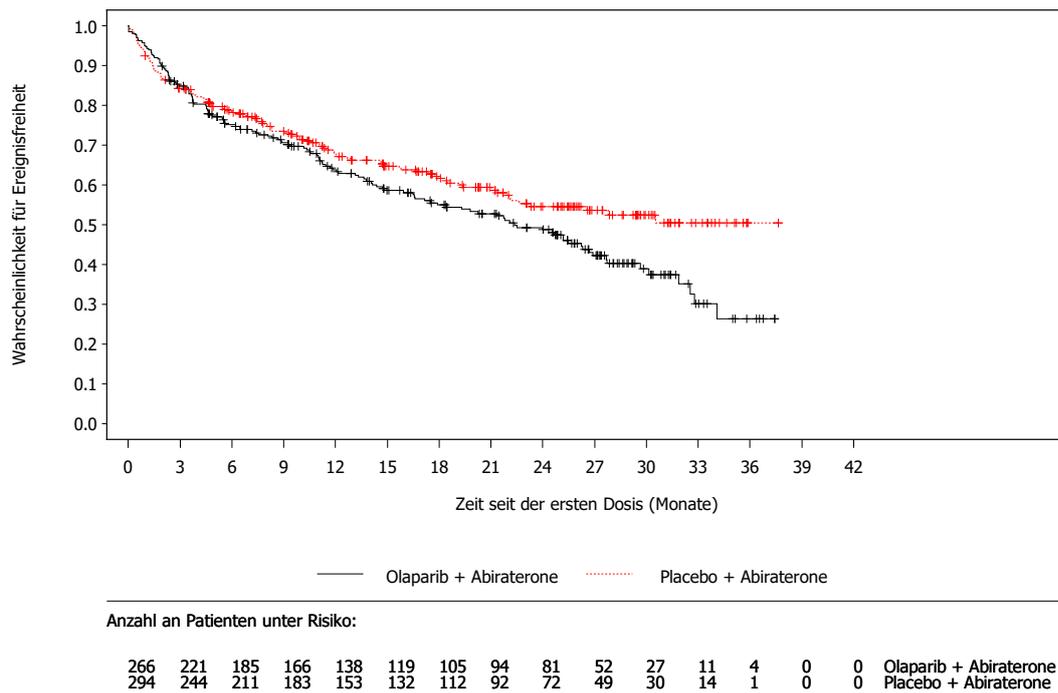


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (Asymptomatische/mild symptomatische Patienten) (Datenschnitt DCO2: 14.03.2022)

Quelle: (9).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

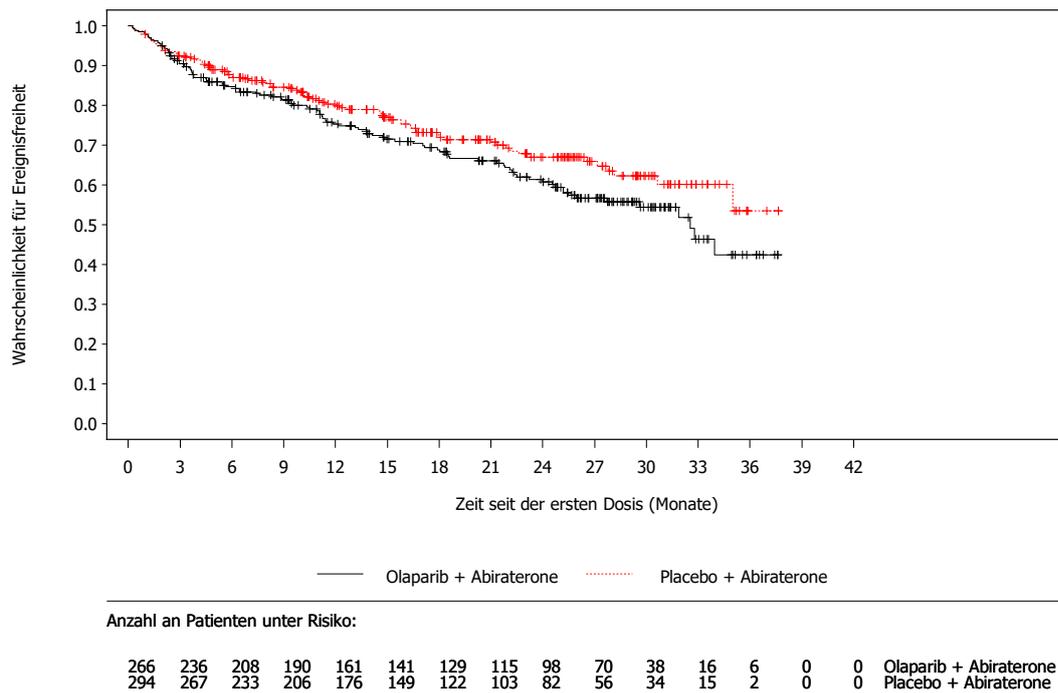


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (Asymptomatische/mild symptomatische Patienten) (Datenschnitt DCO2: 14.03.2022)

Quelle: (9).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

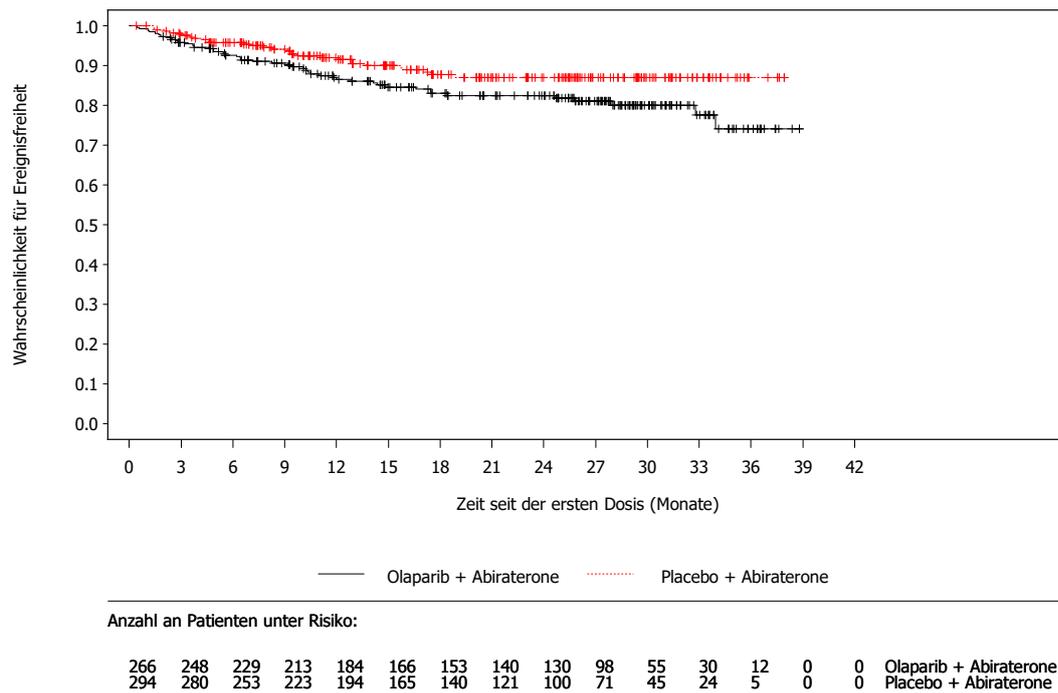


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (Asymptomatische/mild symptomatische Patienten) (Datenschnitt DCO2: 14.03.2022)

Quelle: (9).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.1.3.1.4.1.2 Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-57: Jegliche UE ungeachtet des Schweregrades nach SOC und PT, die bei mindestens zehn Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind – Studie PROpel (SAS (Gesamtpopulation))

Studie SOC PT	Olaparib+Abirateron		Placebo+Abirateron		Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b p-Wert ^c
Studie PROpel					
<i>Gesamtpopulation</i>					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	210/398 (52,8)	14,8 [9,2; 20,1]	176/396 (44,4)	22,2 [14,4; NE]	1,29 [1,06; 1,58] 0,0121
<i>Asthenie</i>	48/398 (12,1)	NE [NE; NE]	40/396 (10,1)	NE [NE; NE]	1,16 [0,76; 1,77] 0,4895
<i>Ermüdung</i>	112/398 (28,1)	NE [NE; NE]	78/396 (19,7)	NE [NE; NE]	1,48 [1,11; 1,98] 0,0075
<i>Fieber</i>	27/398 (6,8)	NE [NE; NE]	21/396 (5,3)	NE [NE; NE]	1,21 [0,68; 2,16] 0,5149
<i>Ödem peripher</i>	46/398 (11,6)	NE [NE; NE]	46/396 (11,6)	NE [NE; NE]	0,95 [0,63; 1,43] 0,7923
<i>Unwohlsein</i>	14/398 (3,5)	NE [NE; NE]	9/396 (2,3)	NE [NE ; NE]	1,43 [0,63; 3,43] 0,4039
Augenerkrankungen	28/398 (7,0)	NE [NE; NE]	22/396 (5,6)	NE [NE; NE]	1,17 [0,67; 2,06] 0,5835
Endokrine Erkrankungen	13/398 (3,3)	NE [NE; NE]	6/396 (1,5)	NE [NE; NE]	2,02 [0,80; 5,76] 0,1455
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	129/398 (32,4)	36,6 [34,7; NE]	88/396 (22,2)	NE [NE; NE]	1,45 [1,10; 1,90] 0,0074
<i>Dyspnoe</i>	36/398 (9,0)	NE [NE; NE]	26/396 (6,6)	NE [NE; NE]	1,34 [0,81; 2,23] 0,2594
<i>Husten</i>	43/398 (10,8)	NE [NE; NE]	28/396 (7,1)	NE [NE; NE]	1,42 [0,89; 2,32] 0,1454

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie SOC PT	Olaparib+Abirateron		Placebo+Abirateron		Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b p-Wert ^c
Studie PROpel					
<i>Gesamtpopulation</i>					
<i>Lungenembolie</i>	28/398 (7,0)	NE [NE; NE]	7/396 (1,8)	NE [NE; NE]	3,87 [1,79; 9,62] 0,0006
<i>Nasenverstopfung</i>	3/398 (0,8)	NE [NE; NE]	10/396 (2,5)	NE [NE; NE]	0,27 [0,06; 0,87] 0,0308
<i>Schmerzen im Oropharynx</i>	12/398 (3,0)	NE [NE; NE]	6/396 (1,5)	NE [NE; NE]	1,77 [0,68; 5,09] 0,2503
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	17/398 (4,3)	NE [NE; NE]	21/396 (5,3)	NE [NE; NE]	0,77 [0,40; 1,46] 0,4199
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	87/398 (21,9)	NE [NE; NE]	82/396 (20,7)	NE [NE; NE]	0,99 [0,73; 1,35] 0,9671
<i>Ausschlag</i>	11/398 (2,8)	NE [NE; NE]	14/396 (3,5)	NE [NE; NE]	0,72 [0,32; 1,59] 0,4148
<i>Ausschlag makulopapulös</i>	10/398 (2,5)	NE [NE; NE]	4/396 (1,0)	NE [NE; NE]	2,32 [0,77; 8,45] 0,1437
<i>Pruritus</i>	8/398 (2,0)	NE [NE; NE]	11/396 (2,8)	NE [NE; NE]	0,67 [0,26; 1,65] 0,3800
<i>Trockene Haut</i>	18/398 (4,5)	NE [NE; NE]	10/396 (2,5)	NE [NE; NE]	1,69 [0,80; 3,81] 0,1776
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	96/398 (24,1)	NE [NE; NE]	77/396 (19,4)	NE [NE; NE]	1,19 [0,88; 1,61] 0,2553
<i>Akute Nierenschädigung</i>	12/398 (3,0)	NE [NE; NE]	9/396 (2,3)	NE [NE; NE]	1,27 [0,54; 3,12] 0,5821
<i>Dysurie</i>	20/398 (5,0)	NE [NE; NE]	17/396 (4,3)	NE [NE; NE]	1,08 [0,57; 2,09] 0,8138
<i>Hämaturie</i>	16/398 (4,0)	NE [NE; NE]	14/396 (3,5)	NE [NE; NE]	1,06 [0,52; 2,20] 0,8766

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie SOC PT	Olaparib+Abirateron		Placebo+Abirateron		Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b p-Wert ^c
Studie PROpel					
<i>Gesamtpopulation</i>					
<i>Harninkontinenz</i>	10/398 (2,5)	NE [NE; NE]	9/396 (2,3)	NE [NE; NE]	1,01 [0,41; 2,56] 0,9744
<i>Nykturie</i>	14/398 (3,5)	NE [NE; NE]	7/396 (1,8)	NE [NE; NE]	1,88 [0,78; 4,97] 0,1664
<i>Pollakisurie</i>	14/398 (3,5)	NE [NE; NE]	12/396 (3,0)	NE [NE; NE]	1,10 [0,51; 2,41] 0,8151
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	208/398 (52,3)	16,5 [8,3; 22,1]	92/396 (23,2)	NE [NE; NE]	2,85 [2,23; 3,66] <0,0001
<i>Anämie</i>	189/398 (47,5)	22,1 [14,8; NE]	69/396 (17,4)	NE [NE; NE]	3,42 [2,61; 4,53] <0,0001
<i>Leukopenie</i>	11/398 (2,8)	NE [NE; NE]	1/396 (0,3)	NE [NE; NE]	10,74 [2,09; 196,25] 0,0045
<i>Lymphopenie</i>	24/398 (6,0)	NE [NE; NE]	7/396 (1,8)	NE [NE; NE]	3,24 [1,47; 8,14] 0,0038
<i>Neutropenie</i>	20/398 (5,0)	NE [NE; NE]	4/396 (1,0)	NE [NE; NE]	4,86 [1,84; 16,71] 0,0014
<i>Thrombozytopenie</i>	13/398 (3,3)	NE [NE; NE]	11/396 (2,8)	NE [NE; NE]	1,09 [0,49; 2,49] 0,8290
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	242/398 (60,8)	7,7 [3,7; 12,4]	195/396 (49,2)	17,6 [12,9; 23,9]	1,45 [1,20; 1,76] 0,0001
<i>Abdominalschmerz</i>	24/398 (6,0)	NE [NE; NE]	16/396 (4,0)	NE [NE; NE]	1,35 [0,72; 2,59] 0,3547
<i>Bauch aufgetrieben</i>	13/398 (3,3)	NE [NE; NE]	13/396 (3,3)	NE [NE; NE]	0,94 [0,43; 2,05] 0,8757
<i>Diarrhoe</i>	75/398 (18,8)	NE [NE; NE]	39/396 (9,8)	NE [NE; NE]	1,88 [1,28; 2,79] 0,0012

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie SOC PT	Olaparib+Abirateron		Placebo+Abirateron		Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b p-Wert ^c
Studie PROpel					
<i>Gesamtpopulation</i>					
<i>Dyspepsie</i>	27/398 (6,8)	NE [NE; NE]	17/396 (4,3)	NE [NE; NE]	1,59 [0,87; 2,96] 0,1333
<i>Erbrechen</i>	55/398 (13,8)	NE [NE; NE]	36/396 (9,1)	NE [NE; NE]	1,48 [0,97; 2,27] 0,0677
<i>Flatulenz</i>	12/398 (3,0)	NE [NE; NE]	6/396 (1,5)	NE [NE; NE]	1,94 [0,75; 5,59] 0,1758
<i>Gastroösophageale Refluxerkrankung</i>	13/398 (3,3)	NE [NE; NE]	15/396 (3,8)	NE [NE; NE]	0,83 [0,39; 1,74] 0,6143
<i>Obstipation</i>	71/398 (17,8)	NE [NE; NE]	58/396 (14,6)	NE [NE; NE]	1,21 [0,86; 1,72] 0,2765
<i>Schmerzen Oberbauch</i>	25/398 (6,3)	NE [NE; NE]	16/396 (4,0)	NE [NE; NE]	1,47 [0,79; 2,81] 0,2267
<i>Stomatitis</i>	10/398 (2,5)	NE [NE; NE]	2/396 (0,5)	NE [NE; NE]	4,70 [1,24; 30,57] 0,0277
<i>Übelkeit</i>	118/398 (29,6)	NE [NE; NE]	55/396 (13,9)	NE [NE; NE]	2,37 [1,73; 3,28] <0,0001
Erkrankungen des Nervensystems	142/398 (35,7)	NE [NE; NE]	108/396 (27,3)	NE [NE; NE]	1,38 [1,07; 1,77] 0,0117
<i>Dysgeusie</i>	24/398 (6,0)	NE [NE; NE]	7/396 (1,8)	NE [NE; NE]	3,44 [1,56; 8,64] 0,0022
<i>Erinnerungsvermögen eingeschränkt</i>	10/398 (2,5)	NE [NE; NE]	3/396 (0,8)	NE [NE; NE]	3,10 [0,95; 13,85] 0,0702
<i>Kopfschmerzen</i>	37/398 (9,3)	NE [NE; NE]	26/396 (6,6)	NE [NE; NE]	1,35 [0,82; 2,25] 0,2418
<i>Parästhesie</i>	10/398 (2,5)	NE [NE; NE]	4/396 (1,0)	NE [NE; NE]	2,30 [0,77; 8,38] 0,1490

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie SOC PT	Olaparib+Abirateron		Placebo+Abirateron		Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b p-Wert ^c
Studie PROpel					
<i>Gesamtpopulation</i>					
<i>Schwindelgefühl</i>	45/398 (11,3)	NE [NE; NE]	25/396 (6,3)	NE [NE; NE]	1,79 [1,11; 2,97] 0,0175
<i>Synkope</i>	7/398 (1,8)	NE [NE; NE]	10/396 (2,5)	NE [NE; NE]	0,64 [0,23; 1,67] 0,3621
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	17/398 (4,3)	NE [NE; NE]	12/396 (3,0)	NE [NE; NE]	1,33 [0,64; 2,85] 0,4511
<i>Vertigo</i>	10/398 (2,5)	NE [NE; NE]	5/396 (1,3)	NE [NE; NE]	1,88 [0,67; 6,04] 0,2421
Gefäßerkrankungen	126/398 (31,7)	NE [NE; NE]	126/396 (31,8)	NE [NE; NE]	0,94 [0,73; 1,20] 0,6045
<i>Hitzewallung</i>	35/398 (8,8)	NE [NE; NE]	49/396 (12,4)	NE [NE; NE]	0,68 [0,44; 1,05] 0,0809
<i>Hypertonie</i>	58/398 (14,6)	NE [NE; NE]	67/396 (16,9)	NE [NE; NE]	0,81 [0,57; 1,16] 0,2501
<i>Hypotonie</i>	17/398 (4,3)	NE [NE; NE]	9/396 (2,3)	NE [NE; NE]	1,78 [0,81; 4,18] 0,1576
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	27/398 (6,8)	NE [NE; NE]	20/396 (5,1)	NE [NE; NE]	1,21 [0,68; 2,18] 0,5194
Herzerkrankungen	59/398 (14,8)	NE [NE; NE]	49/396 (12,4)	NE [NE; NE]	1,12 [0,77; 1,64] 0,5640
<i>Palpitationen</i>	11/398 (2,8)	NE [NE; NE]	3/396 (0,8)	NE [NE; NE]	3,47 [1,08; 15,34] 0,0421
<i>Vorhofflimmern</i>	22/398 (5,5)	NE [NE; NE]	12/396 (3,0)	NE [NE; NE]	1,70 [0,86; 3,55] 0,1350
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	191/398 (48,0)	20,2 [17,1; 23,5]	160/396 (40,4)	23,9 [19,9; 29,8]	1,18 [0,95; 1,45] 0,1270

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie SOC PT	Olaparib+Abirateron		Placebo+Abirateron		Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b p-Wert ^c
Studie PROpel					
<i>Gesamtpopulation</i>					
<i>Bronchitis</i>	10/398 (2,5)	NE [NE; NE]	4/396 (1,0)	NE [NE; NE]	2,37 [0,79; 8,65] 0,1326
<i>COVID-19</i>	34/398 (8,5)	NE [NE; NE]	23/396 (5,8)	NE [NE; NE]	1,25 [0,74; 2,14] 0,4158
<i>Gastroenteritis</i>	11/398 (2,8)	NE [NE; NE]	3/396 (0,8)	NE [NE; NE]	3,47 [1,08; 15,34] 0,0420
<i>Grippe</i>	10/398 (2,5)	NE [NE; NE]	7/396 (1,8)	NE [NE; NE]	1,34 [0,51; 3,70] 0,5512
<i>Harnwegsinfektion</i>	45/398 (11,3)	NE [NE; NE]	33/396 (8,3)	NE [NE; NE]	1,30 [0,83; 2,06] 0,2456
<i>Infektion der oberen Atemwege</i>	19/398 (4,8)	NE [NE; NE]	20/396 (5,1)	NE [NE; NE]	0,91 [0,48; 1,71] 0,7626
<i>Nasopharyngitis</i>	16/398 (4,0)	NE [NE; NE]	11/396 (2,8)	NE [NE; NE]	1,37 [0,64; 3,04] 0,4198
<i>Pneumonie</i>	24/398 (6,0)	NE [NE; NE]	11/396 (2,8)	NE [NE; NE]	1,98 [0,99; 4,22] 0,0553
Leber- und Gallenerkrankungen	16/398 (4,0)	NE [NE; NE]	22/396 (5,6)	NE [NE; NE]	0,70 [0,36; 1,33] 0,2749
Psychiatrische Erkrankungen	57/398 (14,3)	NE [NE; NE]	60/396 (15,2)	NE [NE; NE]	0,89 [0,62; 1,28] 0,5180
<i>Angst</i>	12/398 (3,0)	NE [NE; NE]	11/396 (2,8)	NE [NE; NE]	1,05 [0,46; 2,41] 0,9144
<i>Depression</i>	10/398 (2,5)	NE [NE; NE]	10/396 (2,5)	NE [NE; NE]	0,94 [0,39; 2,30] 0,8956
<i>Schlaflosigkeit</i>	30/398 (7,5)	NE [NE; NE]	27/396 (6,8)	NE [NE; NE]	1,04 [0,62; 1,76] 0,8868

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie SOC PT	Olaparib+Abirateron		Placebo+Abirateron		Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b p-Wert ^c
Studie PROpel					
<i>Gesamtpopulation</i>					
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	214/398 (53,8)	15,7 [13,1; 18,8]	201/396 (50,8)	15,4 [12,7; 19,0]	1,07 [0,88; 1,30] 0,4817
<i>Arthralgie</i>	56/398 (14,1)	NE [NE; NE]	75/396 (18,9)	NE [NE; NE]	0,67 [0,47; 0,95] 0,0240
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	32/398 (8,0)	NE [NE; NE]	28/396 (7,1)	NE [NE; NE]	1,06 [0,64; 1,77] 0,8321
<i>Knochenschmerzen</i>	17/398 (4,3)	NE [NE; NE]	6/396 (1,5)	NE [NE; NE]	2,58 [1,07; 7,15] 0,0388
<i>Muskelspasmen</i>	33/398 (8,3)	NE [NE; NE]	19/396 (4,8)	NE [NE; NE]	1,71 [0,98; 3,06] 0,0606
<i>Muskuläre Schwäche</i>	13/398 (3,3)	NE [NE; NE]	7/396 (1,8)	NE [NE; NE]	1,74 [0,71; 4,63] 0,2324
<i>Myalgie</i>	21/398 (5,3)	NE [NE; NE]	22/396 (5,6)	NE [NE; NE]	0,90 [0,49; 1,63] 0,7173
<i>Nackenschmerzen</i>	15/398 (3,8)	NE [NE; NE]	6/396 (1,5)	NE [NE; NE]	2,39 [0,97; 6,72] 0,0624
<i>Rückenschmerzen</i>	80/398 (20,1)	NE [NE; NE]	76/396 (19,2)	NE [NE; NE]	0,96 [0,70; 1,32] 0,8217
<i>Schmerz in einer Extremität</i>	34/398 (8,5)	NE [NE; NE]	32/396 (8,1)	NE [NE; NE]	0,99 [0,61; 1,60] 0,9545
<i>Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems</i>	11/398 (2,8)	NE [NE; NE]	6/396 (1,5)	NE [NE; NE]	1,69 [0,64; 4,92] 0,2941
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	173/398 (43,5)	24,8 [20,4; 31,2]	119/396 (30,1)	NE [NE; NE]	1,48 [1,18; 1,88] 0,0009
<i>Appetit vermindert</i>	64/398 (16,1)	NE [NE; NE]	28/396 (7,1)	NE [NE; NE]	2,26 [1,47; 3,58] 0,0002

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie SOC PT	Olaparib+Abirateron		Placebo+Abirateron		Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b p-Wert ^c
Studie PROpel					
<i>Gesamtpopulation</i>					
<i>Dehydratation</i>	12/398 (3,0)	NE [NE; NE]	3/396 (0,8)	NE [NE; NE]	3,69 [1,17; 16,20] 0,0302
<i>Diabetes mellitus</i>	6/398 (1,5)	NE [NE; NE]	13/396 (3,3)	NE [NE; NE]	0,43 [0,15; 1,08] 0,0747
<i>Hyperglykämie</i>	27/398 (6,8)	NE [NE; NE]	27/396 (6,8)	NE [NE; NE]	0,91 [0,53; 1,56] 0,7286
<i>Hypertriglyzeridämie</i>	20/398 (5,0)	NE [NE; NE]	18/396 (4,5)	NE [NE; NE]	1,01 [0,54; 1,94] 0,9648
<i>Hypokaliämie</i>	31/398 (7,8)	NE [NE; NE]	16/396 (4,0)	NE [NE; NE]	1,82 [1,01; 3,41] 0,0485
<i>Hypokalzämie</i>	18/398 (4,5)	NE [NE; NE]	13/396 (3,3)	NE [NE; NE]	1,36 [0,67; 2,83] 0,3975
<i>Hypophosphatämie</i>	10/398 (2,5)	NE [NE; NE]	8/396 (2,0)	NE [NE; NE]	1,22 [0,48; 3,20] 0,6746
Untersuchungen	158/398 (39,7)	33,1 [26,7; NE]	149/396 (37,6)	NE [NE; NE]	1,00 [0,80; 1,25] 0,9675
<i>Alanin-Aminotransferase erhöht</i>	14/398 (3,5)	NE [NE; NE]	28/396 (7,1)	NE [NE; NE]	0,47 [0,24; 0,87] 0,0178
<i>Alkalische Phosphatase im Blut erhöht</i>	20/398 (5,0)	NE [NE; NE]	21/396 (5,3)	NE [NE; NE]	0,90 [0,48; 1,66] 0,7298
<i>Amylase erhöht</i>	15/398 (3,8)	NE [NE; NE]	18/396 (4,5)	NE [NE; NE]	0,76 [0,38; 1,51] 0,4356
<i>Aspartat-Aminotransferase erhöht</i>	15/398 (3,8)	NE [NE; NE]	22/396 (5,6)	NE [NE; NE]	0,64 [0,33; 1,23] 0,1853
<i>Bilirubin im Blut erhöht</i>	15/398 (3,8)	NE [NE; NE]	9/396 (2,3)	NE [NE; NE]	1,61 [0,71; 3,83] 0,2565

Studie SOC PT	Olaparib+Abirateron		Placebo+Abirateron		Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b p-Wert ^c
Studie PROpel					
<i>Gesamtpopulation</i>					
<i>Elektrokardiogramm QT verlängert</i>	14/398 (3,5)	NE [NE; NE]	2/396 (0,5)	NE [NE; NE]	6,50 [1,81; 41,39] 0,0044
<i>Gewicht erhöht</i>	5/398 (1,3)	NE [NE; NE]	10/396 (2,5)	NE [NE; NE]	0,48 [0,15; 1,35] 0,1716
<i>Gewicht erniedrigt</i>	25/398 (6,3)	NE [NE; NE]	15/396 (3,8)	NE [NE; NE]	1,53 [0,82; 2,98] 0,1867
<i>Kreatinin im Blut erhöht</i>	28/398 (7,0)	NE [NE; NE]	18/396 (4,5)	NE [NE; NE]	1,40 [0,78; 2,57] 0,2668
<i>Leukozytenzahl erniedrigt</i>	25/398 (6,3)	NE [NE; NE]	10/396 (2,5)	NE [NE; NE]	2,38 [1,18; 5,20] 0,0170
<i>Lymphozytenzahl erniedrigt</i>	32/398 (8,0)	NE [NE; NE]	16/396 (4,0)	NE [NE; NE]	1,95 [1,09; 3,65] 0,0263
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt</i>	16/398 (4,0)	NE [NE; NE]	7/396 (1,8)	NE [NE; NE]	2,14 [0,91; 5,58] 0,0854
<i>Thrombozytenzahl vermindert</i>	10/398 (2,5)	NE [NE; NE]	5/396 (1,3)	NE [NE; NE]	1,89 [0,67; 6,06] 0,2391
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>	108/398 (27,1)	NE [NE; NE]	84/396 (21,2)	NE [NE; NE]	1,22 [0,92; 1,63] 0,1645
<i>Hauteinriss</i>	11/398 (2,8)	NE [NE; NE]	5/396 (1,3)	NE [NE; NE]	2,04 [0,74; 6,49] 0,1762
<i>Kontusion</i>	28/398 (7,0)	NE [NE; NE]	16/396 (4,0)	NE [NE; NE]	1,68 [0,92; 3,17] 0,0956
<i>Rippenfraktur</i>	7/398 (1,8)	NE [NE; NE]	11/396 (2,8)	NE [NE; NE]	0,57 [0,21; 1,46] 0,2453
<i>Sturz</i>	26/398 (6,5)	NE [NE; NE]	27/396 (6,8)	NE [NE; NE]	0,83 [0,48; 1,44] 0,5111

Studie SOC PT	Olaparib+Abirateron		Placebo+Abirateron		Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b p-Wert ^c
Studie PROpel					
<i>Gesamtpopulation</i>					
Datenquelle: (9). Datenschnitt DCO2: 14.03.2022; Analyse-Set: SAS (Gesamtpopulation). a: Anzahl analysierter Patienten. b: Das HR mit dem zugehörigen 95%-KI wird durch ein Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzt. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. HR <1 zugunsten von Olaparib+Abirateron. c: p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test. Bindungen wurden mittels Breslow-Methode gehandhabt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

In den Ereigniszeitanalysen der häufigen UE jeglichen Schweregrads (Auftreten bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm) lagen auf Ebene folgender SOC und PT für die Gesamtpopulation statistisch signifikante Ergebnisse vor.

Innerhalb der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (HR [95%-KI]: 1,29 [1,06; 1,58]; p=0,0121) sowie dem untergeordneten PT Ermüdung (HR [95%-KI]: 1,48 [1,11; 1,98]; p=0,0075) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Abirateron gegenüber Placebo+Abirateron.

Unter Olaparib+Abirateron gegenüber dem Vergleichsarm traten Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums statistisch signifikant häufiger auf (HR [95%-KI]: 1,45 [1,10; 1,90]; p=0,0074). Der PT Lungenembolie (HR [95%-KI]: 3,87 [1,79; 9,62]; p=0,0006) zeigte ebenfalls einen statistisch signifikanten Nachteil für Olaparib+Abirateron. Im Gegenteil dazu zeigte der PT Nasenverstopfung (HR [95%-KI]: 0,27 [0,06; 0,87]; p=0,0308) einen statistisch signifikanten Vorteil für Olaparib+Abirateron.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems wurden häufiger im Olaparib+Abirateron-Arm beobachtet (HR [95%-KI]: 2,85 [2,23; 3,66]; p<0,0001). Dieser Unterschied ist vor allem auf Ereignisse unter dem PT Anämie zurückzuführen, das in beiden Studienarmen als häufigster untergeordneter PT auftrat (HR [95%-KI]: 3,42 [2,61; 4,53]; p<0,0001). Ebenfalls traten unter Olaparib+Abirateron gegenüber dem Vergleichsarm statistisch signifikant häufiger Leukopenien (HR [95%-KI]: 10,74 [2,09; 196,25]; p=0,0045), Lymphopenien (HR [95%-KI]: 3,24 [1,47; 8,14]; p=0,0038) und Neutropenien (HR [95%-KI]: 4,86 [1,84; 16,71]; p=0,0014) auf.

Innerhalb der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR [95%-KI]: 1,45 [1,20; 1,76]; p=0,0001) sowie den untergeordneten PT Diarrhoe (HR [95%-KI]: 1,88 [1,28; 2,79]; p=0,0012), Stomatitis (HR [95%-KI]: 4,70 [1,24; 30,57]; p=0,0277) und Übelkeit (HR [95%-KI]: 2,37 [1,73; 3,28]; p<0,0001) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Olaparib+Abirateron gegenüber Placebo+Abirateron.

Unter Olaparib+Abirateron traten Erkrankungen des Nervensystems statistisch signifikant häufiger auf als unter Placebo+Abirateron (HR [95%-KI]: 1,38 [1,07; 1,77]; p=0,0117). Die PT Dysgeusie (HR [95%-KI]: 3,44 [1,56; 8,64]; p=0,0022) und Schwindelgefühl (HR [95%-KI]: 1,97 [1,11; 2,97]; p=0,0175) zeigten ebenfalls statistisch signifikante Nachteile für Olaparib+Abirateron.

Für den PT Palpitationen (HR [95%-KI]: 3,47 [1,08; 15,34]; p=0,0421) bzw. Gastroenteritis (HR [95%-KI]: 3,47 [1,08; 15,34]; p=0,0420), untergeordnet den SOC Herzerkrankungen bzw. Infektionen und parasitäre Erkrankungen, zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Olaparib+Abirateron gegenüber Placebo+Abirateron.

Unter Olaparib+Abirateron zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil beim PT Arthralgie gegenüber dem Vergleichsarm (HR [95%-KI]: 0,67 [0,47; 0,95]; p=0,0240), welcher der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen untergeordnet ist.

Unter Olaparib+Abirateron gegenüber dem Vergleichsarm trat der PT Knochenschmerzen (HR [95%-KI]: 2,58 [1,07; 7,15]; p=0,0388), untergeordnet der SOC Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend, statistisch signifikant häufiger auf.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen wurden häufiger im Olaparib+Abirateron-Arm beobachtet (HR [95%-KI]: 1,48 [1,18; 1,88]; p=0,0009). Ebenfalls traten unter Olaparib+Abirateron gegenüber Placebo+Abirateron statistisch signifikant häufiger verminderter Appetit (HR [95%-KI]: 2,26 [1,47; 3,58]; p=0,0002), Dehydratation (HR [95%-KI]: 3,69 [1,17; 16,20]; p=0,0302) und Hypokaliämie (HR [95%-KI]: 1,82 [1,01; 3,41]; p=0,0485) auf.

Der SOC Untersuchungen untergeordnet, traten die PT Elektrokardiogramm QT verlängert (HR [95%-KI]: 6,50 [1,81; 41,39]; p=0,0044), Leukozytenzahl erniedrigt (HR [95%-KI]: 2,38 [1,18; 5,20]; p=0,0170) sowie Lymphozytenzahl erniedrigt (HR [95%-KI]: 1,95 [1,09; 3,65]; p=0,0263) häufiger unter Olaparib+Abirateron gegenüber dem Vergleichsarm auf. Im Gegensatz dazu trat der PT Alanin-Aminotransferase erhöht (HR [95%-KI]: 0,47 [0,24; 0,87]; p=0,0178) häufiger im Kontrollarm im Vergleich zu Olaparib+Abirateron auf.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-58: Jegliche UE ungeachtet des Schweregrades nach SOC und PT, die bei mindestens zehn Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind – Studie PROpel (Asymptomatische/mild symptomatische Patienten)

Studie SOC PT	Olaparib+Abirateron		Placebo+Abirateron		Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ^b
Studie PROpel					
<i>Asymptomatische/mild symptomatische Patienten</i>					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	133/266 (50,0)	19,9 [11,7; 28,8]	129/294 (43,9)	32,2 [14,4; NE]	1,19 [0,94; 1,52] 0,1536
<i>Ermüdung</i>	68/266 (25,6)	NE [NE; NE]	55/294 (18,7)	NE [NE; NE]	1,37 [0,96; 1,97] 0,0792
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	80/266 (30,1)	36,6 [34,7; NE]	61/294 (20,7)	NE [NE; NE]	1,39 [0,99; 1,94] 0,0540
<i>Lungenembolie</i>	19/266 (7,1)	NE [NE; NE]	3/294 (1,0)	NE [NE; NE]	6,56 [2,23; 27,91] 0,0002
<i>Nasenverstopfung</i>	3/266 (1,1)	NE [NE; NE]	9/294 (3,1)	NE [NE; NE]	0,31 [0,07; 1,06] 0,0619
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	143/266 (53,8)	16,5 [7,5; 23,1]	65/294 (22,1)	NE [NE; NE]	3,08 [2,31; 4,16] <0,0001
<i>Anämie</i>	132/266 (49,6)	18,5 [10,2; NE]	50/294 (17,0)	NE [NE; NE]	3,67 [2,67; 5,12] <0,0001
<i>Leukopenie</i>	4/266 (1,5)	NE [NE; NE]	1/294 (0,3)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC NC]
<i>Lymphopenie</i>	13/266 (4,9)	NE [NE; NE]	2/294 (0,7)	NE [NE; NE]	6,61 [1,82; 42,25] 0,0025
<i>Neutropenie</i>	10/266 (3,8)	NE [NE; NE]	2/294 (0,7)	NE [NE; NE]	5,24 [1,38; 34,12] 0,0128
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	161/266 (60,5)	11,0 [4,8; 16,1]	141/294 (48,0)	18,4 [12,9; 33,9]	1,46 [1,16; 1,83] 0,0011

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie SOC PT	Olaparib+Abirateron		Placebo+Abirateron		Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ^b
Studie PROpel					
<i>Asymptomatische/mild symptomatische Patienten</i>					
<i>Diarrhoe</i>	55/266 (20,7)	NE [NE; NE]	32/294 (10,9)	NE [NE; NE]	1,84 [1,19; 2,87] 0,0054
<i>Stomatitis</i>	6/266 (2,3)	NE [NE; NE]	2/294 (0,7)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] NC
<i>Übelkeit</i>	75/266 (28,2)	NE [NE; NE]	42/294 (14,3)	NE [NE; NE]	2,14 [1,48; 3,15] <0,0001
Erkrankungen des Nervensystems	94/266 (35,3)	NE [NE; NE]	77/294 (26,2)	NE [NE; NE]	1,39 [1,03; 1,88] 0,0335
<i>Dysgeusie</i>	15/266 (5,6)	NE [NE; NE]	6/294 (2,0)	NE [NE; NE]	2,74 [1,11; 7,68] 0,0276
<i>Schwindelgefühl</i>	28/266 (10,5)	NE [NE; NE]	14/294 (4,8)	NE [NE; NE]	2,17 [1,16; 4,24] 0,0147
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	117/266 (44,0)	26,7 [22,1; NE]	81/294 (27,6)	NE [NE; NE]	1,62 [1,23; 2,16] 0,0007
<i>Appetit vermindert</i>	45/266 (16,9)	NE [NE; NE]	18/294 (6,1)	NE [NE; NE]	2,69 [1,58; 4,76] 0,0002
<i>Dehydratation</i>	8/266 (3,0)	NE [NE; NE]	2/294 (0,7)	NE [NE; NE]	3,92 [0,98; 26,01] 0,0539
<i>Hypokaliämie</i>	20/266 (7,5)	NE [NE; NE]	10/294 (3,4)	NE [NE; NE]	2,05 [0,98; 4,56] 0,0571
<i>Palpitationen</i> (SOC Herzerkrankungen)	7/266 (2,6)	NE [NE; NE]	3/294 (1,0)	NE [NE; NE]	2,34 [0,65; 10,90] 0,1977
<i>Gastroenteritis</i> (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen)	7/266 (2,6)	NE [NE; NE]	3/294 (1,0)	NE [NE; NE]	2,34 [0,65; 10,88] 0,1981

Studie SOC PT	Olaparib+Abirateron		Placebo+Abirateron		Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ^b
Studie PROpel					
<i>Asymptomatische/mild symptomatische Patienten</i>					
<i>Arthralgie</i> (SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen)	32/266 (12,0)	NE [NE; NE]	46/294 (15,6)	NE [NE; NE]	0,67 [0,42; 1,05] 0,0777
<i>Knochenschmerzen</i> (SOC Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend)	8/266 (3,0)	NE [NE; NE]	3/294 (1,0)	NE [NE; NE]	2,57 [0,74; 11,75] 0,1400
<i>Alanin-Aminotrans- ferase erhöht</i> (SOC Untersuchungen)	11/266 (4,1)	NE [NE; NE]	21/294 (7,1)	NE [NE; NE]	0,54 [0,25; 1,09] 0,0865
<i>Elektrokardiogramm QT verlängert</i> (SOC Untersuchungen)	8/266 (3,0)	NE [NE; NE]	1/294 (0,3)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] NC
<i>Leukozytenzahl erniedrigt</i> (SOC Untersuchungen)	17/266 (6,4)	NE [NE; NE]	5/294 (1,7)	NE [NE; NE]	3,46 [1,37; 10,55] 0,0076
<i>Lymphozytenzahl erniedrigt</i> (SOC Untersuchungen)	26/266 (9,8)	NE [NE; NE]	9/294 (3,1)	NE [NE; NE]	3,10 [1,51; 7,01] 0,0017
Datenquelle: (9). Datenschnitt DCO2: 14.03.2022; Analyse-Set: Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung. a: Anzahl analysierter Patienten. b: Das HR mit dem zugehörigen 95%-KI und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte basieren auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. HR <1 zugunsten von Olaparib+Abirateron. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Die Ereigniszeitanalysen der häufigen UE jeglichen Schweregrads (Auftreten bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm) für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung wurden nur für UE durchgeführt, bei denen auf SOC- oder PT-Ebene statistisch signifikante Ergebnisse für die Gesamtpopulation vorlagen. In den Ereigniszeitanalysen der häufigen UE jeglichen Schweregrads lagen auf Ebene folgender SOC und PT für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung statistisch signifikante Ergebnisse vor.

Innerhalb der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zeigte sich für den untergeordneten PT Lungenembolie ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Abirateron gegenüber Placebo+Abirateron (HR [95%-KI]: 6,56 [2,23; 27,91]; $p=0,0002$).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems wurden häufiger im Olaparib+Abirateron-Arm beobachtet (HR [95%-KI]: 3,08 [2,31; 4,16]; $p<0,0001$). Dieser Unterschied ist vor allem auf Ereignisse unter dem PT Anämie zurückzuführen, das in beiden Studienarmen als häufigster untergeordneter PT auftrat (HR [95%-KI]: 3,67 [2,67; 5,12]; $p<0,0001$). Ebenfalls traten unter Olaparib+Abirateron gegenüber dem Vergleichsarm statistisch signifikant häufiger Lymphopenien (HR [95%-KI]: 6,61 [1,82; 42,25]; $p=0,0025$) und Neutropenien (HR [95%-KI]: 5,24 [1,38; 34,12]; $p=0,0128$) auf.

Innerhalb der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR [95%-KI]: 1,46 [1,16; 1,83]; $p=0,0011$) sowie den untergeordneten PT Diarrhoe (HR [95%-KI]: 1,84 [1,19; 2,87]; $p=0,0054$) und Übelkeit (HR [95%-KI]: 2,14 [1,48; 3,15]; $p<0,0001$) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Olaparib+Abirateron gegenüber Placebo+Abirateron.

Unter Olaparib+Abirateron traten Erkrankungen des Nervensystems statistisch signifikant häufiger auf als unter Placebo+Abirateron (HR [95%-KI]: 1,39 [1,03; 1,88]; $p=0,0335$). Die PT Dysgeusie (HR [95%-KI]: 2,74 [1,11; 7,68]; $p=0,0276$) und Schwindelgefühl (HR [95%-KI]: 2,17 [1,16; 4,24]; $p=0,0147$) zeigten statistisch signifikante Nachteile für Olaparib+Abirateron.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen wurden häufiger im Olaparib+Abirateron-Arm beobachtet (HR [95%-KI]: 1,62 [1,23; 2,16]; $p=0,0007$). Der untergeordnete PT verminderter Appetit trat unter Olaparib+Abirateron gegenüber Placebo+Abirateron statistisch signifikant häufiger auf (HR [95%-KI]: 2,69 [1,58; 4,76]; $p=0,0002$).

Der SOC Untersuchungen untergeordnet, traten die PT Leukozytenzahl erniedrigt (HR [95%-KI]: 3,46 [1,37; 10,55]; $p=0,0076$) und Lymphozytenzahl erniedrigt (HR [95%-KI]: 3,10 [1,51; 7,01]; $p=0,0017$) häufiger unter Olaparib+Abirateron gegenüber dem Vergleichsarm auf.

4.3.1.3.1.4.1.3 Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT

Tabelle 4-59: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind – Studie PROpel (SAS (Gesamtpopulation))

Studie SOC PT	Olaparib+Abirateron		Placebo+Abirateron		Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b p-Wert ^c
Studie PROpel					
<i>Gesamtpopulation</i>					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	15/398 (3,8)	NE [NE; NE]	12/396 (3,0)	NE [NE; NE]	1,17 [0,55; 2,54] 0,6906
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	35/398 (8,8)	NE [NE; NE]	11/396 (2,8)	NE [NE; NE]	3,06 [1,61; 6,33] 0,0007
<i>Lungenembolie</i>	28/398 (7,0)	NE [NE; NE]	7/396 (1,8)	NE [NE; NE]	3,87 [1,79; 9,62] 0,0006
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	11/398 (2,8)	NE [NE; NE]	9/396 (2,3)	NE [NE; NE]	1,13 [0,47; 2,81] 0,7850
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	71/398 (17,8)	NE [NE; NE]	21/396 (5,3)	NE [NE; NE]	3,43 [2,15; 5,72] <0,0001
<i>Anämie</i>	63/398 (15,8)	NE [NE; NE]	13/396 (3,3)	NE [NE; NE]	4,92 [2,80; 9,35] <0,0001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	19/398 (4,8)	NE [NE; NE]	12/396 (3,0)	NE [NE; NE]	1,41 [0,69; 2,98] 0,3546
Erkrankungen des Nervensystems	12/398 (3,0)	NE [NE; NE]	16/396 (4,0)	NE [NE; NE]	0,69 [0,32; 1,45] 0,3241
Gefäßerkrankungen	20/398 (5,0)	NE [NE; NE]	14/396 (3,5)	NE [NE; NE]	1,35 [0,69; 2,73] 0,3893
<i>Hypertonie</i>	15/398 (3,8)	NE [NE; NE]	14/396 (3,5)	NE [NE; NE]	1,02 [0,49; 2,13] 0,9612
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	10/398 (2,5)	NE [NE; NE]	9/396 (2,3)	NE [NE; NE]	0,97 [0,39; 2,44] 0,9434

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie SOC PT	Olaparib+Abirateron		Placebo+Abirateron		Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b p-Wert ^c
Studie PROpel					
<i>Gesamtpopulation</i>					
Herzerkrankungen	17/398 (4,3)	NE [NE; NE]	11/396 (2,8)	NE [NE; NE]	1,42 [0,67; 3,12] 0,3645
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	56/398 (14,1)	NE [NE; NE]	38/396 (9,6)	NE [NE; NE]	1,32 [0,88; 2,01] 0,1867
<i>COVID-19</i>	14/398 (3,5)	NE [NE; NE]	8/396 (2,0)	NE [NE; NE]	1,53 [0,65; 3,83] 0,3354
<i>Pneumonie</i>	10/398 (2,5)	NE [NE; NE]	3/396 (0,8)	NE [NE; NE]	3,02 [0,92; 13,51] 0,0777
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	15/398 (3,8)	NE [NE; NE]	10/396 (2,5)	NE [NE; NE]	1,38 [0,62; 3,17] 0,4330
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	31/398 (7,8)	NE [NE; NE]	21/396 (5,3)	NE [NE; NE]	1,41 [0,82; 2,49] 0,2209
Untersuchungen	42/398 (10,6)	NE [NE; NE]	33/396 (8,3)	NE [NE; NE]	1,18 [0,75; 1,88] 0,4655
<i>Lymphozytenzahl erniedrig</i>	13/398 (3,3)	NE [NE; NE]	5/396 (1,3)	NE [NE; NE]	2,49 [0,94; 7,77] 0,0725
<i>Neutrophilenzahl erniedrig</i>	10/398 (2,5)	NE [NE; NE]	3/396 (0,8)	NE [NE; NE]	3,03 [0,92; 13,52] 0,0772
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	16/398 (4,0)	NE [NE; NE]	7/396 (1,8)	NE [NE; NE]	2,00 [0,85; 5,21] 0,1194
Datenquelle: (9). Datenschnitt DCO2: 14.03.2022; Analyse-Set: SAS (Gesamtpopulation). a: Anzahl analysierter Patienten. b: Das HR mit dem zugehörigen 95%-KI wird durch ein Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzt. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. HR <1 zugunsten von Olaparib+Abirateron. c: p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test. Bindungen wurden mittels Breslow-Methode gehandhabt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalysen der häufigsten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Auftreten bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm) lagen auf Ebene folgender SOC und PT für die Gesamtpopulation statistisch signifikante Ergebnisse vor.

Für schwere UE der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum (HR [95%-KI]: 3,06 [1,61; 6,33]; $p=0,0007$) sowie dem untergeordneten PT Lungenembolie (HR [95%-KI]: 3,87 [1,79; 9,62]; $p=0,0006$) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Abirateron gegenüber Placebo+Abirateron.

Unter Olaparib+Abirateron gegenüber Placebo+Abirateron traten schwere UE der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems statistisch signifikant häufiger auf (HR [95%-KI]: 3,43 [2,15; 5,72]; $p<0,0001$). Der beobachtete Effekt beruht im Wesentlichen auf dem PT Anämie (HR [95%-KI]: 4,92 [2,80; 9,35]; $p<0,0001$).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-60: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind – Studie PROpel (Asymptomatische/mild symptomatische Patienten)

Studie SOC PT	Olaparib+Abirateron		Placebo+Abirateron		Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ^b
Studie PROpel					
<i>Asymptomatische/mild symptomatische Patienten</i>					
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	22/266 (8,3)	NE [NE; NE]	6/294 (2,0)	NE [NE; NE]	3,78 [1,63; 10,26] 0,0014
<i>Lungenembolie</i>	19/266 (7,1)	NE [NE; NE]	3/294 (1,0)	NE [NE; NE]	6,56 [2,23; 27,91] 0,0002
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	43/266 (16,2)	NE [NE; NE]	15/294 (5,1)	NE [NE; NE]	3,14 [1,78; 5,84] <0,0001
<i>Anämie</i>	38/266 (14,3)	NE [NE; NE]	9/294 (3,1)	NE [NE; NE]	4,63 [2,34; 10,21] <0,0001

Studie SOC PT	Olaparib+Abirateron		Placebo+Abirateron		Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ^b
Datenquelle: (9). Datenschnitt DCO2: 14.03.2022; Analyse-Set: Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung. a: Anzahl analysierter Patienten. b: Das HR mit dem zugehörigen 95%-KI und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte basieren auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. HR <1 zugunsten von Olaparib+Abirateron. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Die Ereigniszeitanalysen der häufigen schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Aufreten bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm) für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung wurden nur für schwere UE durchgeführt, bei denen auf SOC- oder PT-Ebene statistisch signifikante Ergebnisse für die Gesamtpopulation vorlagen. In den Ereigniszeitanalysen der häufigsten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) lagen auf Ebene folgender SOC und PT für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung statistisch signifikante Ergebnisse vor.

Für schwere UE der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum (HR [95%-KI]: 3,78 [1,63; 10,26]; p=0,0014) sowie dem untergeordneten PT Lungenembolie (HR [95%-KI]: 6,56 [2,23; 27,91]; p=0,0002) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Abirateron gegenüber Placebo+Abirateron.

Unter Olaparib+Abirateron gegenüber Placebo+Abirateron traten schwere UE der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems statistisch signifikant häufiger auf (HR [95%-KI]: 3,14 [1,78; 5,84]; p<0,0001). Der beobachtete Effekt beruht im Wesentlichen auf dem PT Anämie (HR [95%-KI]: 4,63 [2,34; 10,21]; p<0,0001).

4.3.1.3.1.4.1.4 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-61: SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind – Studie PROpel (SAS (Gesamtpopulation))

Studie SOC PT	Olaparib+Abirateron		Placebo+Abirateron		Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b p-Wert ^c
Studie PROpel					
<i>Gesamtpopulation</i>					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12/398 (3,0)	NE [NE; NE]	10/396 (2,5)	NE [NE; NE]	1,10 [0,47; 2,61] 0,8263
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	21/398 (5,3)	NE [NE; NE]	8/396 (2,0)	NE [NE; NE]	2,42 [1,11; 5,83] 0,0280
<i>Lungenembolie</i>	14/398 (3,5)	NE [NE; NE]	3/396 (0,8)	NE [NE; NE]	4,33 [1,41; 18,80] 0,0120
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	8/398 (2,0)	NE [NE; NE]	10/396 (2,5)	NE [NE; NE]	0,73 [0,28; 1,86] 0,5082
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	30/398 (7,5)	NE [NE; NE]	6/396 (1,5)	NE [NE; NE]	4,99 [2,23; 13,30] <0,0001
<i>Anämie</i>	23/398 (5,8)	NE [NE; NE]	3/396 (0,8)	NE [NE; NE]	7,70 [2,68; 32,46] <0,0001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13/398 (3,3)	NE [NE; NE]	11/396 (2,8)	NE [NE; NE]	1,04 [0,47; 2,38] 0,9167
Erkrankungen des Nervensystems	12/398 (3,0)	NE [NE; NE]	15/396 (3,8)	NE [NE; NE]	0,72 [0,33; 1,54] 0,3999
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	13/398 (3,3)	NE [NE; NE]	7/396 (1,8)	NE [NE; NE]	1,61 [0,66; 4,30] 0,3039
Herzerkrankungen	15/398 (3,8)	NE [NE; NE]	13/396 (3,3)	NE [NE; NE]	1,05 [0,50; 2,24] 0,9008
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	63/398 (15,8)	NE [NE; NE]	40/396 (10,1)	NE [NE; NE]	1,41 [0,95; 2,11] 0,0869

Studie SOC PT	Olaparib+Abirateron		Placebo+Abirateron		Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b p-Wert ^c
Studie PROpel					
<i>Gesamtpopulation</i>					
<i>COVID-19</i>	14/398 (3,5)	NE [NE; NE]	10/396 (2,5)	NE [NE; NE]	1,22 [0,55; 2,84] 0,6258
<i>Pneumonie</i>	11/398 (2,8)	NE [NE; NE]	4/396 (1,0)	NE [NE; NE]	2,53 [0,86; 9,14] 0,1002
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	13/398 (3,3)	NE [NE; NE]	5/396 (1,3)	NE [NE; NE]	2,33 [0,88; 7,27] 0,0981
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	10/398 (2,5)	NE [NE; NE]	6/396 (1,5)	NE [NE; NE]	1,53 [0,57; 4,51] 0,4045
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	19/398 (4,8)	NE [NE; NE]	7/396 (1,8)	NE [NE; NE]	2,47 [1,08; 6,32] 0,0351
Datenquelle: (9). Datenschnitt DCO2: 14.03.2022; Analyse-Set: SAS (Gesamtpopulation). a: Anzahl analysierter Patienten. b: Das HR mit dem zugehörigen 95% -KI wird durch ein Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzt. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. HR <1 zugunsten von Olaparib+Abirateron. c: p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test. Bindungen wurden mittels Breslow-Methode gehandhabt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalysen der häufigsten SUE (Aufreten bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm) lagen auf Ebene folgender SOC und PT für die Gesamtpopulation statistisch signifikante Ergebnisse vor.

Unter Olaparib+Abirateron gegenüber Placebo+Abirateron traten Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums statistisch signifikant häufiger auf (HR [95% KI]: 2,42 [1,11; 5,83]; p=0,0280). Dieser Unterschied ist vor allem auf Ereignisse unter dem PT Lungenembolien zurückzuführen. Hier traten SUE unter Olaparib+Abirateron gegenüber Placebo+Abirateron statistisch signifikant häufiger auf (HR [95%-KI]: 4,33 [1,41; 18,80]; p=0,0120).

Für SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Abirateron gegenüber Placebo+Abirateron (HR [95%-KI]: 4,99 [2,23; 13,30]; p<0,0001). Der beobachtete Effekt beruht im Wesentlichen auf dem PT Anämie (HR [95% -KI]: 7,70 [2,68; 32,46]; p<0,0001).

Für SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Abirateron gegenüber Placebo+Abirateron (HR [95%-KI]: 2,47 [1,08; 6,32]; p=0,0351).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-62: SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind – Studie PROpel (Asymptomatische/mild symptomatische Patienten)

Studie SOC PT	Olaparib+Abirateron		Placebo+Abirateron		Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ^b
Studie PROpel					
<i>Asymptomatische/mild symptomatische Patienten</i>					
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11/266 (4,1)	NE [NE; NE]	5/294 (1,7)	NE [NE; NE]	2,16 [0,78; 6,86] 0,1390
<i>Lungenembolie</i>	9/266 (3,4)	NE [NE; NE]	1/294 (0,3)	NE [NE; NE]	8,96 [1,68; 165,27] 0,0069
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	15/266 (5,6)	NE [NE; NE]	4/294 (1,4)	NE [NE; NE]	4,07 [1,48; 14,26] 0,0055
<i>Anämie</i>	10/266 (3,8)	NE [NE; NE]	1/294 (0,3)	NE [NE; NE]	10,94 [2,09; 200,67] 0,0022
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	12/266 (4,5)	NE [NE; NE]	5/294 (1,7)	NE [NE; NE]	2,35 [0,87; 7,40] 0,0928
Datenquelle: (9). Datenschnitt DCO2: 14.03.2022; Analyse-Set: Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung. a: Anzahl analysierter Patienten. b: Das HR mit dem zugehörigen 95%-KI und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte basieren auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. HR <1 zugunsten von Olaparib+Abirateron. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Die Ereigniszeitanalysen der häufigsten SUE (Aufreten bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm) für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung wurden nur für SUE durchgeführt, bei denen auf SOC- oder PT-Ebene statistisch signifikante Ergebnisse für die Gesamtpopulation vorlagen. In den Ereigniszeitanalysen der häufigsten SUE lagen auf Ebene folgender SOC und PT für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung statistisch signifikante Ergebnisse vor.

Der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums untergeordnet, trat der PT Lungenembolie (HR [95%-KI]: 8,96 [1,68; 165,27]; p=0,0069) signifikant häufiger unter Olaparib+Abirateron gegenüber dem Vergleichsarm auf.

Für SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Abirateron gegenüber Placebo+Abirateron (HR [95%-KI]: 4,07 [1,48; 14,26]; p=0,0055). Der beobachtete Effekt beruht im Wesentlichen auf dem PT Anämie (HR [95%-KI]: 10,94 [2,09; 200,67]; p=0,0022).

4.3.1.3.1.4.1.5 UE von besonderem klinischen Interesse

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von UE von besonderem klinischen Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (SAS (Gesamtpopulation))

Studie Endpunkt	Olaparib+Abirateron		Placebo+Abirateron		Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b p-Wert ^c
Studie PROpel					
<i>Gesamtpopulation</i>					
Jegliche UE von besonderem klinischen Interesse					
MDS/AML	1/398 (0,3)	NE [NE; NE]	0/396 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3624
Neuer Primär- tumor (nicht MDS/AML)	19/398 (4,8)	NE [NE; NE]	17/396 (4,3)	NE [NE; NE]	1,10 [0,57; 2,14] 0,7765
Pneumonitis	5/398 (1,3)	NE [NE; NE]	3/396 (0,8)	NE [NE; NE]	1,60 [0,39; 7,82] 0,5142
Schwere UE von besonderem klinischen Interesse (CTCAE-Grad ≥3)					
MDS/AML	1/398 (0,3)	NE [NE; NE]	0/396 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3624
Neuer Primär- tumor (nicht MDS/AML)	11/398 (2,8)	NE [NE; NE]	9/396 (2,3)	NE [NE; NE]	1,21 [0,50; 3,00] 0,6731
Pneumonitis	4/398 (1,0)	NE [NE; NE]	1/396 (0,3)	NE [NE; NE]	3,92 [0,58; 76,57] 0,1875
SUE von besonderem klinischen Interesse					
MDS/AML	1/398 (0,3)	NE [NE; NE]	0/396 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3624
Neuer Primär- tumor (nicht MDS/AML)	13/398 (3,3)	NE [NE; NE]	9/396 (2,3)	NE [NE; NE]	1,42 [0,61; 3,44] 0,4183
Pneumonitis	4/398 (1,0)	NE [NE; NE]	1/396 (0,3)	NE [NE; NE]	3,92 [0,58; 76,57] 0,1875

Studie Endpunkt	Olaparib+Abirateron		Placebo+Abirateron		Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b p-Wert ^c
Datenquelle: (9). Datenschnitt DCO2: 14.03.2022; Analyse-Set: SAS (Gesamtpopulation). a: Anzahl analysierter Patienten. b: Das HR mit dem zugehörigen 95%-KI wird durch ein Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzt. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. HR <1 zugunsten von Olaparib+Abirateron. c: p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test. Bindungen wurden mittels Breslow-Methode gehandhabt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalysen lagen bei keinem der a priori definierten UE von besonderem klinischen Interesse für die Gesamtpopulation statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen vor. Insgesamt sind nur wenige UE von besonderem klinischen Interesse aufgetreten (<5% je Studienarm).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von UE von besonderem klinischen Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (Asymptomatische/mild symptomatische Patienten)

Studie Endpunkt	Olaparib+Abirateron		Placebo+Abirateron		Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ^b
Studie PROpel					
<i>Asymptomatische/mild symptomatische Patienten</i>					
Jegliche UE von besonderem klinischen Interesse					
MDS/AML	1/266 (0,4)	NE [NE; NE]	0/294 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] NC
Neuer Primärtumor (nicht MDS/AML)	16/266 (6,0)	NE [NE; NE]	12/294 (4,1)	NE [NE; NE]	1,47 [0,70; 3,17] 0,3139
Pneumonitis	3/266 (1,1)	NE [NE; NE]	3/294 (1,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] NC

Studie Endpunkt	Olaparib+Abirateron		Placebo+Abirateron		Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ^b
Studie PROpel					
<i>Asymptomatische/mild symptomatische Patienten</i>					
Schwere UE von besonderem klinischen Interesse (CTCAE-Grad ≥3)					
MDS/AML	1/266 (0,4)	NE [NE; NE]	0/294 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] NC
Neuer Primär- tumor (nicht MDS/AML)	10/266 (3,8)	NE [NE; NE]	6/294 (2,0)	NE [NE; NE]	1,84 [0,68; 5,40] 0,2304
Pneumonitis	2/266 (0,8)	NE [NE; NE]	1/294 (0,3)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] NC
SUE von besonderem klinischen Interesse					
MDS/AML	1/266 (0,4)	NE [NE; NE]	0/294 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] NC
Neuer Primär- tumor (nicht MDS/AML)	11/266 (4,1)	NE [NE; NE]	6/294 (2,0)	NE [NE; NE]	2,02 [0,77; 5,86] 0,1565
Pneumonitis	2/266 (0,8)	NE [NE; NE]	1/294 (0,3)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] NC
Datenquelle: (9). Datenschnitt DCO2: 14.03.2022; Analyse-Set: Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung. a: Anzahl analysierter Patienten. b: Das HR mit dem zugehörigen 95%-KI und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte basieren auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. HR <1 zugunsten von Olaparib+Abirateron. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalysen für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung lagen bei keinem der a priori definierten UE von besonderem klinischen Interesse statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen vor. Insgesamt sind nur wenige UE von besonderem klinischen Interesse aufgetreten (≤6% je Studienarm).

4.3.1.3.1.4.1.6 Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (SAS (Gesamtpopulation))

Studie SOC PT	Olaparib+Abirateron	Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)
Studie PROpel		
<i>Gesamtpopulation</i>		
Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen insgesamt ^b	65/398 (16,3)	41/396 (10,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5/398 (1,3)	4/396 (1,0)
<i>Asthenie</i>	0/398 (0,0)	2/396 (0,5)
<i>Ermüdung</i>	3/398 (0,8)	1/396 (0,3)
<i>Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes</i>	1/398 (0,3)	1/396 (0,3)
<i>Leistung vermindert</i>	1/398 (0,3)	0/396 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4/398 (1,0)	4/396 (1,0)
<i>Akutes Lungenödem</i>	0/398 (0,0)	1/396 (0,3)
<i>Dyspnoe</i>	1/398 (0,3)	0/396 (0,0)
<i>Interstitielle Lungenerkrankung</i>	0/398 (0,0)	1/396 (0,3)
<i>Lungenembolie</i>	0/398 (0,0)	1/396 (0,3)
<i>Pneumonitis</i>	3/398 (0,8)	1/396 (0,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0/398 (0,0)	1/396 (0,3)
<i>Kutane Vaskulitis</i>	0/398 (0,0)	1/396 (0,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2/398 (0,5)	2/396 (0,5)
<i>Akute Nierenschädigung</i>	1/398 (0,3)	1/396 (0,3)
<i>Chronische Nierenerkrankung</i>	0/398 (0,0)	1/396 (0,3)
<i>Nierenfunktionsbeeinträchtigung</i>	1/398 (0,3)	0/396 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	20/398 (5,0)	3/396 (0,8)
<i>Anämie</i>	17/398 (4,3)	3/396 (0,8)
<i>Leukopenie</i>	1/398 (0,3)	0/396 (0,0)
<i>Lymphopenie</i>	3/398 (0,8)	0/396 (0,0)
<i>Neutropenie</i>	1/398 (0,3)	0/396 (0,0)
<i>Thrombozytopenie</i>	1/398 (0,3)	0/396 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie SOC PT	Olaparib+Abirateron	Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)
Studie PROpel		
<i>Gesamtpopulation</i>		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3/398 (0,8)	3/396 (0,8)
<i>Bauch aufgetrieben</i>	0/398 (0,0)	1/396 (0,3)
<i>Kolitis ulcerosa</i>	0/398 (0,0)	1/396 (0,3)
<i>Magengeschwür mit Perforation</i>	1/398 (0,3)	0/396 (0,0)
<i>Obstipation</i>	0/398 (0,0)	1/396 (0,3)
<i>Übelkeit</i>	1/398 (0,3)	0/396 (0,0)
<i>Ulkus duodeni</i>	1/398 (0,3)	0/396 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	3/398 (0,8)	2/396 (0,5)
<i>Dysgeusie</i>	1/398 (0,3)	0/396 (0,0)
<i>Epilepsie</i>	1/398 (0,3)	0/396 (0,0)
<i>Ischämischer Schlaganfall</i>	0/398 (0,0)	1/396 (0,3)
<i>Kopfschmerzen</i>	1/398 (0,3)	0/396 (0,0)
<i>Thalamusinfarkt</i>	0/398 (0,0)	1/396 (0,3)
Gefäßerkrankungen	2/398 (0,5)	0/396 (0,0)
<i>Aortendissektion</i>	1/398 (0,3)	0/396 (0,0)
<i>Hypotonie</i>	1/398 (0,3)	0/396 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3/398 (0,8)	1/396 (0,3)
<i>Adenokarzinom der Lunge</i>	1/398 (0,3)	0/396 (0,0)
<i>Bösartiges Melanom</i>	1/398 (0,3)	0/396 (0,0)
<i>Neuroendokrines Karzinom der Haut</i>	1/398 (0,3)	0/396 (0,0)
<i>Oropharyngealkarzinom</i>	0/398 (0,0)	1/396 (0,3)
Herzerkrankungen	5/398 (1,3)	4/396 (1,0)
<i>Akuter Myokardinfarkt</i>	1/398 (0,3)	2/396 (0,5)
<i>Akutes Koronarsyndrom</i>	0/398 (0,0)	1/396 (0,3)
<i>Ventrikuläre Extrasystolen</i>	1/398 (0,3)	0/396 (0,0)
<i>Vorhofflattern</i>	1/398 (0,3)	0/396 (0,0)
<i>Vorhofflimmern</i>	2/398 (0,5)	1/396 (0,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	13/398 (3,3)	0/396 (0,0)
<i>Bakterielle Sepsis</i>	1/398 (0,3)	0/396 (0,0)
<i>COVID-19</i>	4/398 (1,0)	0/396 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie SOC PT	Olaparib+Abirateron	Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)
Studie PROpel		
<i>Gesamtpopulation</i>		
<i>Harnwegsinfektion</i>	1/398 (0,3)	0/396 (0,0)
<i>Pneumocystis jirovecii-Pneumonie</i>	3/398 (0,8)	0/396 (0,0)
<i>Pneumonie</i>	2/398 (0,5)	0/396 (0,0)
<i>Pneumonie durch Bakterien</i>	1/398 (0,3)	0/396 (0,0)
<i>Sepsis</i>	1/398 (0,3)	0/396 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	0/398 (0,0)	4/396 (1,0)
<i>Arzneimittelbedingter Leberschaden</i>	0/398 (0,0)	1/396 (0,3)
<i>Gallengangsstein</i>	0/398 (0,0)	1/396 (0,3)
<i>Leberfunktion anomal</i>	0/398 (0,0)	1/396 (0,3)
<i>Lebertoxizität</i>	0/398 (0,0)	1/396 (0,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1/398 (0,3)	5/396 (1,3)
<i>Arthralgie</i>	0/398 (0,0)	3/396 (0,8)
<i>Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend</i>	0/398 (0,0)	2/396 (0,5)
<i>Myopathie</i>	1/398 (0,3)	0/396 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3/398 (0,8)	3/396 (0,8)
<i>Appetit vermindert</i>	1/398 (0,3)	2/396 (0,5)
<i>Dehydratation</i>	1/398 (0,3)	0/396 (0,0)
<i>Hypertriglyzeridämie</i>	0/398 (0,0)	1/396 (0,3)
<i>Hypophosphatämie</i>	1/398 (0,3)	0/396 (0,0)
Untersuchungen	5/398 (1,3)	8/396 (2,0)
<i>Alanin-Aminotransferase erhöht</i>	1/398 (0,3)	4/396 (1,0)
<i>Alkalische Phosphatase im Blut erhöht</i>	1/398 (0,3)	0/396 (0,0)
<i>Aspartat-Aminotransferase erhöht</i>	1/398 (0,3)	3/396 (0,8)
<i>Elektrokardiogramm QT verlängert</i>	1/398 (0,3)	0/396 (0,0)
<i>Kreatinin im Blut erhöht</i>	0/398 (0,0)	1/396 (0,3)
<i>Lymphozytenzahl erniedrigt</i>	2/398 (0,5)	2/396 (0,5)
<i>Renale Kreatininclearance vermindert</i>	0/398 (0,0)	1/396 (0,3)

Studie SOC PT	Olaparib+Abirateron	Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)
Studie PROpel		
<i>Gesamtpopulation</i>		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3/398 (0,8)	0/396 (0,0)
<i>Fraktur eines Halswirbels</i>	1/398 (0,3)	0/396 (0,0)
<i>Kraniozerebrale Verletzung</i>	1/398 (0,3)	0/396 (0,0)
<i>Strahlenbedingte Pneumonitis</i>	1/398 (0,3)	0/396 (0,0)
Datenquelle: (9). Datenschnitt DCO2: 14.03.2022; Analyse-Set: SAS (Gesamtpopulation). a: Anzahl analysierter Patienten. b: Wenn einer der Wirkstoffe vorzeitig abgesetzt wurde, galt die gesamte Therapie als abgebrochen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Für die Gesamtpopulation war unter Olaparib+Abirateron insgesamt bei 16,3% der Patienten im Vergleich zu 10,4% der Patienten im Vergleichsarm ein Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse zu verzeichnen. Die meisten Therapieabbrüche unter Olaparib+Abirateron erfolgten aufgrund von Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (5,0%) unter dem PT Anämie (4,3%) sowie aufgrund von Infektionen und parasitären Erkrankungen (3,3%) und Herzerkrankungen (1,3%). Im Vergleichsarm erfolgten die meisten Therapieabbrüche aufgrund von Untersuchungen (2,0%) unter dem PT Alanin-Aminotransferase erhöht (1,0%) sowie aufgrund von Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (1,3%).

Für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung erfolgte keine Darstellung der Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Die Subgruppenanalysen der Studie PROpel umfassen die folgenden Merkmale:

- Alter bei Randomisierung (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)
- Abstammung (Kaukasisch vs. Afroamerikanisch vs. Asiatisch vs. Andere)
- Region (Asien vs. Europa vs. Nord- und Südamerika)
- Symptomatik zu Baseline (Asymptomatisch/mild symptomatisch vs. Symptomatisch)
- ECOG-PS zu Baseline (0 vs. 1)
- Metastasen (Nur Knochen vs. Viszeral vs. Andere)
- Docetaxel-Behandlung des mHSPC (Ja vs. Nein)
- PSA zu Baseline (Über vs. Unter dem medianen Baseline-PSA-Wert über beide Behandlungsgruppen)
- HRRm-Status
 - basierend auf einem ctDNA-basierten Test (HRRm vs. HRR-Wildtyp vs. Unbekannt)
 - basierend auf einem Tumorgewebetest (HRRm vs. HRR-Wildtyp vs. Unbekannt)
 - basierend auf einem Bluttest für Keimbahnmutationen (HRRm vs. HRR-Wildtyp vs. Unbekannt)

Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Zunächst werden in Tabelle 4-66 die Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen dargestellt. In Tabelle 4-67 sind die p-Werte der Interaktionstests für alle Endpunkte dargestellt. Im Rahmen der hier dargestellten Analyse werden die Ergebnisse eines Endpunktes getrennt nach Subgruppen berichtet, wenn sich ein p-Wert des Interaktionstests <0,05 ergab. Diese Einzelergebnisse finden sich in den Abschnitten 4.3.1.3.2.1 bis 4.3.1.3.2.9 gegliedert nach den Subgruppenmerkmalen. Interaktionsergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT werden hingegen nur dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant war. Andernfalls wird auf die Darstellung der Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT verzichtet.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-66: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie PROpel

Endpunkt Studie	Alter	Abstammung	Region	Symptomatik zu Baseline	ECOG-PS zu Baseline	Metastasen	Docetaxel-Behandlung des mHSPC	PSA zu Baseline	HRRm-Status (ctDNA-Test)	HRRm-Status (Tumorgewebetest)	HRRm-Status (Bluttest für Keimbahnmutationen)
	Gesamtüberleben										
PROpel	●	●	●	○	●	●	●	●	●	●	●
Radiologisches progressionsfreies Überleben											
PROpel	●	●	●	○	●	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zur ersten SSRE											
PROpel	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SSRE (Zeit bis zur ersten Strahlentherapie)											
PROpel	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SSRE (Zeit bis zur ersten Knochenfraktur)											
PROpel	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SSRE (Zeit bis zur ersten Rückenmarkskompression)											
PROpel	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SSRE (Zeit bis zum ersten chirurgischen Eingriff)											
PROpel	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zur ersten Chemotherapie											
PROpel	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
BPI-SF (Schmerzprogression)											
PROpel	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Alter	Abstammung	Region	Symptomatik zu Baseline	ECOG-PS zu Baseline	Metastasen	Docetaxel-Behandlung des mHSPC	PSA zu Baseline	HRRm-Status (ctDNA-Test)	HRRm-Status (Tumorgewebetest)	HRRm-Status (Bluttest für Keimbahnmutationen)
BPI-SF (Beeinträchtigung durch Schmerzen)											
PROpel	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EQ-5D VAS											
PROpel	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
FACT-P (Gesamtscore)											
PROpel	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse											
PROpel	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.											

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-67 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-67: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie PROpel

Endpunkt Studie	Alter	Abstammung	Region	Symptomatik zu Baseline	ECOG-PS zu Baseline	Metastasen	Docetaxel-Behandlung des mHSPC	PSA zu Baseline	HRRm-Status (ctDNA-Test)	HRRm-Status (Tumorgewebetest)	HRRm-Status (Bluttest für Keimbahnmutationen)
Gesamtüberleben											
PROpel	0,0435	0,1957	0,2675	0,2649	0,5876	0,8175	0,6635	0,6846	0,6835	0,2780	0,0971
Radiologisches progressionsfreies Überleben											
PROpel	0,0476	0,3953	0,3052	0,2258	0,7758	0,3008	0,9672	0,3374	0,2471	0,0267	0,0723
Zeit bis zur ersten SSRE											
PROpel	0,0456	0,4152	0,2451	0,9573	0,1721	0,3788	0,0364	0,4728	0,4129	0,6575	0,5420
SSRE (Zeit bis zur ersten Strahlentherapie)											
PROpel	0,0306	0,3367	0,2229	0,5506	0,7915	0,5271	0,0105	0,0831	0,2109	0,5069	0,2409
SSRE (Zeit bis zur ersten Knochenfraktur)											
PROpel	0,5994	0,6856	0,0268	0,7151	0,2766	0,5209	0,4193	0,2623	0,9796	0,4380	0,6493
SSRE (Zeit bis zur ersten Rückenmarkskompression)											
PROpel	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
SSRE (Zeit bis zum ersten chirurgischen Eingriff)											
PROpel	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Zeit bis zur ersten Chemotherapie											
PROpel	0,1022	0,2207	0,3232	0,3127	0,8593	0,6006	NC	0,4440	0,5093	0,3490	0,0275
BPI-SF (Schmerzprogression)											
PROpel	0,9410	0,1165	0,1704	0,9408	0,6817	0,4304	0,2637	0,5354	0,8249	0,1315	0,4615

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Alter	Abstammung	Region	Symptomatik zu Baseline	ECOG-PS zu Baseline	Metastasen	Docetaxel-Behandlung des mHSPC	PSA zu Baseline	HRRm-Status (ctDNA-Test)	HRRm-Status (Tumorgewebetest)	HRRm-Status (Bluttest für Keimbahnmutationen)
BPI-SF (Beeinträchtigung durch Schmerzen)											
PROpel	0,8587	0,1824	0,1904	0,8005	0,5536	0,7594	0,3412	0,9387	0,3369	0,6767	0,9763
EQ-5D VAS											
PROpel	0,9821	0,5788	0,9561	0,9464	0,7205	0,4999	0,5336	0,1340	0,3398	0,6665	0,9452
FACT-P (Gesamtscore)											
PROpel	0,6119	0,6055	0,1051	0,0553	0,5211	0,0012	0,9121	0,3480	0,1459	0,2270	0,9891
Gesamtrate jeglicher UE											
PROpel	0,3002	0,3690	0,1708	0,8003	0,7050	0,1197	0,3472	0,1452	0,7251	0,8851	0,6935
Gesamtrate jeglicher SUE											
PROpel	0,1007	0,5403	0,4130	0,8668	0,4462	0,9543	0,9273	0,9730	0,0577	0,1081	0,1224
Gesamtrate schwerer UE (CTCAE-Grad ≥ 3)											
PROpel	0,4340	0,0574	0,3969	0,6549	0,7444	0,0397	0,0886	0,2676	0,3192	0,0232	0,0845
Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von UE											
PROpel	0,2191	0,2173	0,2965	0,9621	0,5642	0,7734	0,2591	0,0456	0,8286	0,0681	0,1172
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT											
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort											
PROpel	0,4234	0,9487	0,8727	0,2939	0,8071	0,6201	0,6333	0,2699	0,7351	0,6379	0,4627
PT: Ermüdung											
PROpel	0,5974	0,6026	0,6860	0,8020	0,6527	0,5511	0,7489	0,3312	0,4148	0,9447	0,1823

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Alter	Abstammung	Region	Symptomatik zu Baseline	ECOG-PS zu Baseline	Metastasen	Docetaxel-Behandlung des mHSPC	PSA zu Baseline	HRRm-Status (ctDNA-Test)	HRRm-Status (Tumorgewebetest)	HRRm-Status (Bluttest für Keimbahnmutationen)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums											
PROpel	0,2449	0,8489	0,4791	0,7566	0,3445	0,6461	0,9890	0,4029	0,4144	0,0253	0,1806
PT: Lungenembolie											
PROpel	NC	0,3118	0,0866	0,0488	0,0303	0,2694	0,8119	0,1428	0,7230	0,4244	0,3957
PT: Nasenverstopfung											
PROpel	NC	NC	NC	NC	NC	0,3756	NC	NC	NC	NC	NC
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems											
PROpel	0,0698	0,3981	0,2008	0,2255	0,1747	0,1167	0,2601	0,5007	0,9846	0,4912	0,7320
PT: Anämie											
PROpel	0,0264	0,4676	0,5269	0,1714	0,1233	0,1526	0,0844	0,3428	0,8796	0,3744	0,9553
PT: Leukopenie											
PROpel	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
PT: Lymphopenie											
PROpel	0,6198	NC	0,7285	0,2335	0,5747	0,5882	0,2833	0,8969	NC	0,4093	0,4129
PT: Neutropenie											
PROpel	NC	NC	0,6763	0,6315	0,1154	0,5557	NC	0,7440	NC	0,5959	0,5313
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts											
PROpel	0,8185	0,2306	0,1629	0,6207	0,7808	0,1902	0,9808	0,6899	0,1987	0,2600	0,0796

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Alter	Abstammung	Region	Symptomatik zu Baseline	ECOG-PS zu Baseline	Metastasen	Docetaxel-Behandlung des mHSPC	PSA zu Baseline	HRRm-Status (ctDNA-Test)	HRRm-Status (Tumorgewebetest)	HRRm-Status (Bluttest für Keimbahnmutationen)
PT: Diarrhoe											
PROpel	0,5558	0,3955	0,5387	0,9434	0,1372	0,9455	0,3925	0,7247	0,0785	0,2784	0,8747
PT: Stomatitis											
PROpel	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
PT: Übelkeit											
PROpel	0,3400	0,8110	0,5688	0,6553	0,9305	0,2799	0,9293	0,4762	0,5024	0,1489	0,4822
SOC: Erkrankungen des Nervensystems											
PROpel	0,6505	0,4969	0,0468	0,8279	0,5601	0,8652	0,9188	0,2231	0,8067	0,8185	0,7086
PT: Dysgeusie											
PROpel	0,6707	NC	0,8334	0,5158	0,6868	0,4086	0,6761	0,7502	NC	0,6564	NC
PT: Schwindelgefühl											
PROpel	0,1774	0,0077	0,6101	0,1662	0,5572	0,9395	0,1863	0,7022	0,5659	0,1916	0,1299
PT: Palpitationen											
PROpel	NC	NC	NC	NC	0,8908	NC	0,5816	NC	0,5970	NC	NC
PT: Gastroenteritis											
PROpel	NC	NC	NC	NC	NC	0,3263	0,8506	0,5609	NC	NC	NC
PT: Arthralgie											
PROpel	0,9094	0,5555	0,5613	0,9076	0,9736	0,1756	0,9173	0,6162	0,7870	0,6410	0,7330

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Alter	Abstammung	Region	Symptomatik zu Baseline	ECOG-PS zu Baseline	Metastasen	Docetaxel-Behandlung des mHSPC	PSA zu Baseline	HRRm-Status (ctDNA-Test)	HRRm-Status (Tumorgewebetest)	HRRm-Status (Bluttest für Keimbahnmutationen)
PT: Knochenschmerzen											
PROpel	0,1138	0,2638	NC	0,8602	0,7756	0,8364	0,8833	0,6385	0,9910	0,8743	0,1361
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen											
PROpel	0,3238	0,8487	0,7610	0,2060	0,3614	0,0159	0,3701	0,2710	0,7237	0,1550	0,6839
PT: Appetit vermindert											
PROpel	0,4772	0,1436	0,6833	0,0846	0,2067	0,1332	0,8844	0,9835	0,5720	0,9190	0,7011
PT: Dehydratation											
PROpel	0,5340	NC	NC	NC	0,1100	NC	NC	NC	NC	NC	NC
PT: Hypokaliämie											
PROpel	0,6678	0,6012	0,0775	0,7790	0,7114	0,9253	0,9397	0,0147	0,7374	0,3768	0,5915
PT: Alanin-Aminotransferase erhöht											
PROpel	0,3126	0,0301	0,6102	0,3652	0,8666	0,1119	0,2950	0,9267	0,0186	0,1160	0,7546
PT: Elektrokardiogramm QT verlängert											
PROpel	NC	0,3117	NC	NC	0,7388	NC	NC	NC	NC	NC	NC
PT: Leukozytenzahl erniedrigt											
PROpel	0,9321	0,2723	0,3647	0,1279	0,9277	0,5815	0,2993	0,2716	0,6523	0,5954	0,7400
PT: Lymphozytenzahl erniedrigt											
PROpel	0,3586	0,9700	0,6232	0,0448	0,8392	0,6648	0,1556	0,0244	0,6039	0,4038	0,4638

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Alter	Abstammung	Region	Symptomatik zu Baseline	ECOG-PS zu Baseline	Metastasen	Docetaxel-Behandlung des mHSPC	PSA zu Baseline	HRRm-Status (ctDNA-Test)	HRRm-Status (Tumorgewebetest)	HRRm-Status (Bluttest für Keimbahnmutationen)
SUE nach SOC und PT											
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums											
PROpel	NC	0,8901	0,8503	0,6407	0,7170	0,9379	0,3260	0,9017	0,9214	NC	0,6762
PT: Lungenembolie											
PROpel	NC	0,2595	NC	0,1727	0,4920	NC	NC	0,9046	NC	NC	0,6343
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems											
PROpel	NC	NC	0,7004	0,8699	NC	0,1681	0,9983	0,7880	0,8127	0,3391	NC
PT: Anämie											
PROpel	NC	NC	NC	0,4291	NC	0,1158	NC	0,8296	0,5751	0,2788	NC
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen											
PROpel	NC	0,0883	0,6388	0,6001	NC	0,1012	0,9318	0,1345	0,6616	0,3455	NC
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und PT											
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums											
PROpel	NC	0,7671	0,3247	0,3620	0,0435	0,4196	0,7135	0,0586	0,9816	0,0173	0,8572
PT: Lungenembolie											
PROpel	NC	0,3118	0,0866	0,0488	0,0303	0,2694	0,8119	0,1428	0,7230	0,4244	0,3957
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems											
PROpel	0,9460	0,8211	0,8680	0,9185	0,7490	0,2867	0,4964	0,8737	0,9671	0,6373	0,8421

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Alter	Abstammung	Region	Symptomatik zu Baseline	ECOG-PS zu Baseline	Metastasen	Docetaxel-Behandlung des mHSPC	PSA zu Baseline	HRRm-Status (ctDNA-Test)	HRRm-Status (Tumorgewebetest)	HRRm-Status (Bluttest für Keimbahnmutationen)
PT: Anämie											
PROpel	0,9554	0,9319	0,9582	0,8471	0,3789	0,3576	0,4700	0,8300	0,7891	0,7668	0,9485
Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse											
MDS/AML											
PROpel	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Neuer Primärtumor (nicht MDS/AML)											
PROpel	0,5736	0,2140	0,2952	0,0213	0,3294	0,7391	0,1454	0,9724	0,9014	0,1768	0,2924
Pneumonitis											
PROpel	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
SUE von besonderem klinischen Interesse											
MDS/AML											
PROpel	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Neuer Primärtumor (nicht MDS/AML)											
PROpel	0,9455	0,4617	0,2448	0,0709	0,1250	0,6523	NC	0,1391	0,9037	0,5998	0,7765
Pneumonitis											
PROpel	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Schwere UESI von besonderem klinischen Interesse (CTCAE-Grad ≥3)											
MDS/AML											
PROpel	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Alter	Abstammung	Region	Symptomatik zu Baseline	ECOG-PS zu Baseline	Metastasen	Docetaxel-Behandlung des mHSPC	PSA zu Baseline	HRRm-Status (ctDNA-Test)	HRRm-Status (Tumorgewebetest)	HRRm-Status (Bluttest für Keimbahnmutationen)
Neuer Primärtumor (nicht MDS/AML)											
PROpel	0,6519	0,4996	NC	0,0863	0,3288	0,5434	NC	0,0822	0,9638	0,7235	0,8798
Pneumonitis											
PROpel	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.											

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

4.3.1.3.2.1 Alter

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS/SAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Olaparib+Abirateron		Placebo+Abirateron		Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b p-Wert ^b
PROpel (FAS/SAS)					
Gesamtüberleben (Interaktionstest ^b : p=0,0435)					
<65 Jahre	35/130 (26,9)	NE [NE; NE]	42/97 (43,3)	NE [NE; NE]	0,57 [0,36; 0,90] 0,0152
≥65 Jahre	113/269 (42,0)	NE [NE; NE]	129/300 (43,0)	NE [NE; NE]	0,98 [0,76; 1,26] 0,8461
rPFS (Interaktionstest ^b : p=0,0476)					
<65 Jahre	54/130 (41,5)	33,2 [23,7; NE]	64/97 (66,0)	16,4 [11,7; 22,0]	0,52 [0,36; 0,75] 0,0004
≥65 Jahre	145/269 (53,9)	22,5 [19,3; 27,2]	194/300 (64,7)	16,6 [13,9; 19,3]	0,80 [0,64; 0,99] 0,0389
Zeit bis zur ersten SSRE (Interaktionstest ^b : p=0,0456)					
<65 Jahre	20/130 (15,4)	NE [NE; NE]	9/97 (9,3)	NE [NE; NE]	1,42 [0,67; 3,29] 0,3708
≥65 Jahre	21/269 (7,8)	NE [NE; NE]	40/300 (13,3)	NE [NE; NE]	0,56 [0,32; 0,93] 0,0253
SSRE (Zeit bis zur ersten Strahlentherapie) (Interaktionstest ^b : p=0,0306)					
<65 Jahre	15/130 (11,5)	NE [NE; NE]	7/97 (7,2)	NE [NE; NE]	1,35 [0,57; 3,54] 0,5030
≥65 Jahre	13/269 (4,8)	NE [NE; NE]	33/300 (11,0)	NE [NE; NE]	0,42 [0,21; 0,77] 0,0049

Studie Endpunkt Subgruppe	Olaparib+Abirateron		Placebo+Abirateron		Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b p-Wert ^b
PROpel (FAS/SAS)					
UE nach PT: Anämie (Interaktionstest ^b : p=0,0264)					
<65 Jahre	47/130 (36,2)	NE [NE; NE]	18/97 (18,6)	NE [NE; NE]	2,04 [1,21; 3,61] 0,0071
≥65 Jahre	142/268 (53,0)	10,2 [6,3; 22,1]	51/299 (17,1)	NE [NE; NE]	4,27 [3,12; 5,94] <0,0001
Datenquelle: (9). Datenschnitt DCO2: 14.03.2022. a: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe. b: HR (inkl. 95%-KI) und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte basierten auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. HR <1 zugunsten von Olaparib+Abirateron. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine Interaktion durch das Merkmal Alter. Für Patienten <65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib+Abirateron im Vergleich zu Placebo+Abirateron. Daraus ergibt sich unter Berücksichtigung des geringen Verzerrungspotenzials ein Hinweis für einen Zusatznutzen von Olaparib+Abirateron im Vergleich zu Placebo+Abirateron. Für Patienten ≥65 Jahre liegt ein gleichgerichteter Effekt vor. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist jedoch nicht signifikant. Eine Interaktion ist auch für den Endpunkt rPFS zu beobachten. Für Patienten <65 Jahre und für Patienten ≥65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib+Abirateron im Vergleich zu Placebo+Abirateron von unterschiedlichem Ausmaß. Weiterhin konnten für die Endpunkte Zeit bis zur ersten SSRE, Zeit bis zur ersten Strahlentherapie (Einzelkomponente der SSRE) und UE nach PT Anämie gleichgerichtete und nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Eine getrennte Aussage zum Zusatznutzen auf Basis der Subgruppenanalysen zum Merkmal Alter (<65 Jahre, ≥65 Jahre) ist aus Praxissicht in der Regel jedoch nicht vorzunehmen. Eine starre Altersgrenze zur getrennten Ableitung eines Zusatznutzens (Personen <65 Jahre oder ≥65 Jahre) erscheint unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität problematisch. So fließen neben dem kalendarischen Alter unter anderem auch die Symptomatik, der Allgemeinzustand und ggf. vorliegende Komorbiditäten in die Therapieentscheidung ein (78-80).

4.3.1.3.2.2 Abstammung

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Abstammung“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS/SAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Olaparib+Abirateron		Placebo+Abirateron		Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b p-Wert ^b
PROpel (FAS/SAS)					
UE nach PT: Schwindelgefühl (Interaktionstest ^b : p=0,0077)					
Kaukasisch	36/281 (12,8)	NE [NE; NE]	16/274 (5,8)	NE [NE; NE]	2,22 [1,25; 4,11] 0,0057
Afroamerika- nisch	1/14 (7,1)	NE [NE; NE]	0/11 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] NC
Asiatisch	2/66 (3,0)	NE [NE; NE]	7/72 (9,7)	NE [NE; NE]	0,28 [0,04; 1,17] 0,0836
Andere	4/15 (26,7)	NE [NE; NE]	0/9 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] NC
UE nach PT: Alanin-Aminotransferase erhöht (Interaktionstest ^b : p=0,0301)					
Kaukasisch	8/281 (2,8)	NE [NE; NE]	25/274 (9,1)	NE [NE; NE]	0,29 [0,12; 0,61] 0,0009
Afroamerika- nisch	0/14 (0,0)	NE [NE; NE]	0/11 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] NC
Asiatisch	5/66 (7,6)	NE [NE; NE]	3/72 (4,2)	NE [NE; NE]	1,70 [0,42; 8,27] 0,4623
Andere	0/15 (0,0)	NE [NE; NE]	0/9 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] NC
Datenquelle: (9). Datenschnitt DCO2: 14.03.2022. a: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe. b: HR (inkl. 95%-KI) und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte basierten auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. HR <1 zugunsten von Olaparib+Abirateron. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Für das Subgruppenmerkmal „Abstammung“ konnten gleichgerichtete und nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es zeigte sich jedoch keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte. Für das Subgruppenmerkmal „Abstammung“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal „Abstammung“ ausgegangen.

4.3.1.3.2.3 Region

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Region“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS/SAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Olaparib+Abirateron		Placebo+Abirateron		Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b p-Wert ^b
PROpel (FAS/SAS)					
SSRE (Zeit bis zur ersten Knochenfraktur) (Interaktionstest ^b : p=0,0268)					
Asien	3/91 (3,3)	NE [NE; NE]	5/104 (4,8)	NE [NE; NE]	0,54 [0,11; 2,21] 0,3923
Europa	10/178 (5,6)	NE [NE; NE]	3/172 (1,7)	NE [NE; NE]	2,95 [0,90; 13,16] 0,0752
Nord- und Südamerika	2/130 (1,5)	NE [NE; NE]	7/121 (5,8)	NE [NE; NE]	0,26 [0,04; 1,08] 0,0641
UE nach SOC: Erkrankungen des Nervensystems (Interaktionstest ^b : p=0,0468)					
Asien	31/91 (34,1)	NE [NE; NE]	23/104 (22,1)	NE [NE; NE]	1,53 [0,89; 2,65] 0,1204
Europa	55/177 (31,1)	NE [NE; NE]	53/171 (31,0)	NE [NE; NE]	0,97 [0,67; 1,42] 0,8941
Nord- und Südamerika	56/130 (43,1)	24,3 [15,8; NE]	32/121 (26,4)	NE [NE; NE]	1,98 [1,29; 3,10] 0,0016
Datenquelle: (9). Datenschnitt DCO2: 14.03.2022. a: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe. b: HR (inkl. 95%-KI) und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte basierten auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. HR <1 zugunsten von Olaparib+Abirateron. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Für das Subgruppenmerkmal „Region“ konnten gleichgerichtete und nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es zeigte sich jedoch keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte. Für das Subgruppenmerkmal „Region“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal „Region“ ausgegangen.

4.3.1.3.2.4 Symptomatik zu Baseline

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Symptomatik zu Baseline“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS/SAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Olaparib+Abirateron		Placebo+Abirateron		Olaparib+ Abirateron vs. Placebo+ Abirateron
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b p-Wert ^b
PROpel (FAS/SAS)					
UE nach PT: Lungenembolie (Interaktionstest ^b : p=0,0488)					
Asymptomatische/ mild symptoma- tische Patienten	19/266 (7,1)	NE [NE; NE]	3/294 (1,0)	NE [NE; NE]	6,56 [2,23; 27,91] 0,0002
Symptomatische Patienten	6/103 (5,8)	NE [NE; NE]	4/80 (5,0)	NE [NE; NE]	1,14 [0,32; 4,44] 0,8432
UE nach PT: Lymphozytenzahl erniedrigt (Interaktionstest ^b : p=0,0448)					
Asymptomatische/ mild symptoma- tische Patienten	26/266 (9,8)	NE [NE; NE]	9/294 (3,1)	NE [NE; NE]	3,10 [1,51; 7,01] 0,0017
Symptomatische Patienten	6/103 (5,8)	NE [NE; NE]	6/80 (7,5)	NE [NE; NE]	0,76 [0,24; 2,44] 0,6415
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) nach PT: Lungenembolie (Interaktionstest ^b : p=0,0488)					
Asymptomatische/ mild symptoma- tische Patienten	19/266 (7,1)	NE [NE; NE]	3/294 (1,0)	NE [NE; NE]	6,56 [2,23; 27,91] 0,0002
Symptomatische Patienten	6/103 (5,8)	NE [NE; NE]	4/80 (5,0)	NE [NE; NE]	1,14 [0,32; 4,44] 0,8432
UESI: Neuer Primärtumor (nicht MDS/AML) (Interaktionstest ^b : p=0,0213)					
Asymptomatische/ mild symptoma- tische Patienten	16/266 (6,0)	NE [NE; NE]	12/294 (4,1)	NE [NE; NE]	1,47 [0,70; 3,17] 0,3139
Symptomatische Patienten	1/103 (1,0)	NE [NE; NE]	5/80 (6,3)	NE [NE; NE]	0,15 [0,01; 0,91] 0,0383

Studie Endpunkt Subgruppe	Olaparib+Abirateron		Placebo+Abirateron		Olaparib+ Abirateron vs. Placebo+ Abirateron
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b p-Wert ^b
Datenquelle: (9). Datenschnitt DCO2: 14.03.2022. a: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe. b: HR (inkl. 95%-KI) und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte basierten auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. HR <1 zugunsten von Olaparib+Abirateron. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Für das Subgruppenmerkmal „Symptomatik zu Baseline“ konnten gleichgerichtete und nicht gleichgerichtete Effekte für die Nutzendimension Sicherheit beobachtet werden. Es zeigte sich jedoch keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte. Für das Subgruppenmerkmal „Symptomatik zu Baseline“ ist somit innerhalb der in diesem Abschnitt dargestellten Endpunkte kein systematischer Unterschied erkennbar.

Aufgrund des Stellenwerts der Krankheitssymptomatik in Leitlinienempfehlungen, der klinischen Praxis sowie insbesondere der spezifischen Zulassung von Abirateron werden Analysen für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung jedoch unter Abschnitt 4.3.1.3.1 zusätzlich dargestellt und ergänzend herangezogen.

4.3.1.3.2.5 ECOG-PS zu Baseline

Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „ECOG-PS zu Baseline“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS/SAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Olaparib+Abirateron		Placebo+Abirateron		Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b p-Wert ^b
PROpel (FAS/SAS)					
UE nach PT: Lungenembolie (Interaktionstest ^b : p=0,0303)					
0	24/286 (8,4)	NE [NE; NE]	3/272 (1,1)	NE [NE; NE]	7,55 [2,64; 31,78] <0,0001
1	4/112 (3,6)	NE [NE; NE]	4/124 (3,2)	NE [NE; NE]	1,03 [0,24; 4,35] 0,9681
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Interaktionstest ^b : p=0,0435)					
0	28/286 (9,8)	NE [NE; NE]	5/272 (1,8)	NE [NE; NE]	5,26 [2,21; 15,48] <0,0001
1	7/112 (6,3)	NE [NE; NE]	6/124 (4,8)	NE [NE; NE]	1,20 [0,40; 3,73] 0,7429
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) nach PT: Lungenembolie (Interaktionstest ^b : p=0,0303)					
0	24/286 (8,4)	NE [NE; NE]	3/272 (1,1)	NE [NE; NE]	7,55 [2,64; 31,78] <0,0001
1	4/112 (3,6)	NE [NE; NE]	4/124 (3,2)	NE [NE; NE]	1,03 [0,24; 4,35] 0,9681
Datenquelle: (9). Datenschnitt DCO2: 14.03.2022. a: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe. b: HR (inkl. 95%-KI) und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte basierten auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. HR <1 zugunsten von Olaparib+Abirateron. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Für das Subgruppenmerkmal „ECOG-PS zu Baseline“ konnten gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Für das Subgruppenmerkmal „ECOG-PS zu Baseline“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal „ECOG-PS zu Baseline“ ausgegangen.

4.3.1.3.2.6 Metastasen

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Metastasen“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS/SAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Olaparib+Abirateron		Placebo+Abirateron		Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b p-Wert ^b
PROpel (FAS/SAS)					
FACT-P Gesamtscore (Interaktionstest ^b : p=0,0012)					
Nur Knochen	62/213 (29,1)	26,6 [19,3; NE]	53/226 (23,5)	NE [NE; NE]	1,45 [1,003; 2,09] 0,0482
Viszeral	13/67 (19,4)	NE [NE; NE]	20/73 (27,4)	17,4 [7,3; NE]	0,45 [0,22; 0,89] 0,0226
Andere	15/119 (12,6)	NE [NE; NE]	24/98 (24,5)	NE [NE; NE]	0,51 [0,26; 0,95] 0,0354
Gesamtrate schwerer UE (CTCAE-Grad ≥3) (Interaktionstest ^b : p=0,0397)					
Nur Knochen	110/213 (51,6)	23,4 [17,1; 26,9]	105/226 (46,5)	22,1 [18,0; NE]	1,10 [0,84; 1,44] 0,4872
Viszeral	36/66 (54,5)	14,8 [8,8; 21,7]	17/72 (23,6)	NE [NE; NE]	2,42 [1,38; 4,42] 0,0018
Andere	64/119 (53,8)	14,1 [10,9; 26,7]	38/98 (38,8)	30,5 [12,9; NE]	1,43 [0,96; 2,15] 0,0773
UE nach SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Interaktionstest ^b : p=0,0159)					
Nur Knochen	94/213 (44,1)	24,8 [20,4; NE]	67/226 (29,6)	NE [NE; NE]	1,55 [1,14; 2,13] 0,0056
Viszeral	23/66 (34,8)	31,2 [17,5; NE]	28/72 (38,9)	23,7 [9,2; NE]	0,74 [0,42; 1,29] 0,2891
Andere	56/119 (47,1)	16,6 [11,0; NE]	24/98 (24,5)	NE [NE; NE]	2,11 [1,32; 3,46] 0,0015

Studie Endpunkt Subgruppe	Olaparib+Abirateron		Placebo+Abirateron		Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b p-Wert ^b
Datenquelle: (9). Datenschnitt DCO2: 14.03.2022. a: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe. b: HR (inkl. 95% -KI) und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte basierten auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. HR <1 zugunsten von Olaparib+Abirateron. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Für das Subgruppenmerkmal „Metastasen“ konnten gleichgerichtete und nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es zeigte sich jedoch keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte. Für das Subgruppenmerkmal „Metastasen“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal „Metastasen“ ausgegangen.

4.3.1.3.2.7 Docetaxel-Behandlung des mHSPC

Tabelle 4-74: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Docetaxel-Behandlung des mHSPC“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS/SAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Olaparib+Abirateron		Placebo+Abirateron		Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b p-Wert ^b
PROpel (FAS/SAS)					
Zeit bis zur ersten SSRE (Interaktionstest ^b : p=0,0364)					
Ja	20/90 (22,2)	NE [NE; NE]	14/90 (15,6)	NE [NE; NE]	1,36 [0,69; 2,74] 0,3776
Nein	21/309 (6,8)	NE [NE; NE]	35/307 (11,4)	NE [NE; NE]	0,54 [0,31; 0,92] 0,0234
SSRE (Zeit bis zur ersten Strahlentherapie) (Interaktionstest ^b : p=0,0105)					
Ja	16/90 (17,8)	NE [NE; NE]	11/90 (12,2)	NE [NE; NE]	1,37 [0,64; 3,04] 0,4173
Nein	12/309 (3,9)	NE [NE; NE]	29/307 (9,4)	NE [NE; NE]	0,37 [0,18; 0,71] 0,0024
Datenquelle: (9). Datenschnitt DCO2: 14.03.2022. a: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe. b: HR (inkl. 95%-KI) und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte basierten auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. HR <1 zugunsten von Olaparib+Abirateron. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Für das Subgruppenmerkmal „Docetaxel-Behandlung des mHSPC“ konnten nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es zeigte sich jedoch keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte. Für das Subgruppenmerkmal „Docetaxel-Behandlung des mHSPC“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal „Docetaxel-Behandlung des mHSPC“ ausgegangen.

4.3.1.3.2.8 PSA zu Baseline

Tabelle 4-75: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „PSA zu Baseline“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS/SAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Olaparib+Abirateron		Placebo+Abirateron		Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b p-Wert ^b
PROpel (FAS/SAS)					
Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von UE (Interaktionstest ^b : p=0,0456)					
<Median Baseline-PSA	37/196 (18,9)	NE [NE; NE]	16/199 (8,0)	NE [NE; NE]	2,31 [1,31; 4,27] 0,0034
>Median Baseline-PSA	28/200 (14,0)	NE [NE; NE]	25/196 (12,8)	NE [NE; NE]	1,03 [0,60; 1,79] 0,9018
UE nach PT Hypokaliämie (Interaktionstest ^b : p=0,0147)					
<Median Baseline-PSA	8/196 (4,1)	NE [NE; NE]	10/199 (5,0)	NE [NE; NE]	0,75 [0,29; 1,91] 0,5504
>Median Baseline-PSA	23/200 (11,5)	NE [NE; NE]	6/196 (3,1)	NE [NE; NE]	3,60 [1,56; 9,75] 0,0020
UE nach PT Lymphozytenzahl erniedrigt (Interaktionstest ^b : p=0,0244)					
<Median Baseline-PSA	16/196 (8,2)	NE [NE; NE]	3/199 (1,5)	NE [NE; NE]	5,37 [1,79; 23,09] 0,0017
>Median Baseline-PSA	16/200 (8,0)	NE [NE; NE]	13/196 (6,6)	NE [NE; NE]	1,16 [0,56; 2,46] 0,6828
Datenquelle: (9). Datenschnitt DCO2: 14.03.2022. a: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe. b: HR (inkl. 95%-KI) und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte basierten auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. HR <1 zugunsten von Olaparib+Abirateron. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Für das Subgruppenmerkmal „PSA zu Baseline“ konnten gleichgerichtete und nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es zeigte sich jedoch keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte. Für das Subgruppenmerkmal „PSA zu Baseline“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal „PSA zu Baseline“ ausgegangen.

4.3.1.3.2.9 HRRm-Status**HRRm-Status basierend auf einem ctDNA-basierten Test**

Tabelle 4-76: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „HRRm-Status basierend auf einem ctDNA-basierten Test“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS/SAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Olaparib+Abirateron		Placebo+Abirateron		Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b p-Wert ^b
PROpel (FAS/SAS)					
UE nach PT: Alanin-Aminotransferase erhöht (Interaktionstest ^b : p=0,0186)					
HRRm	1/98 (1,0)	NE [NE; NE]	10/100 (10,0)	NE [NE; NE]	0,09 [0,00; 0,47] 0,0020
HRR-Wildtyp	13/268 (4,9)	NE [NE; NE]	16/267 (6,0)	NE [NE; NE]	0,77 [0,37; 1,61] 0,4926
Unbekannt	0/32 (0,0)	NE [NE; NE]	2/29 (6,9)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] NC
Datenquelle: (9). Datenschnitt DCO2: 14.03.2022. a: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe. b: HR (inkl. 95%-KI) und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte basierten auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. HR <1 zugunsten von Olaparib+Abirateron. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Für das Subgruppenmerkmal „HRRm-Status basierend auf einem ctDNA-basierten Test“ konnte ein gleichgerichteter Effekt beobachtet werden.

Für das Subgruppenmerkmal „HRRm-Status basierend auf einem ctDNA-basierten Test“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal „HRRm-Status basierend auf einem ctDNA-basierten Test“ ausgegangen.

HRRm-Status basierend auf einem Tumorgewebetest

Tabelle 4-77: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „HRRm-Status basierend auf einem Tumorgewebetest“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS/SAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Olaparib+Abirateron		Placebo+Abirateron		Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b p-Wert ^b
PROpel (FAS/SAS)					
rPFS (Interaktionstest ^b : p=0,0267)					
HRRm	26/62 (41,9)	NE [NE; NE]	42/56 (75,0)	16,5 [10,8; 19,4]	0,42 [0,25; 0,68] 0,0004
HRR-Wildtyp	111/207 (53,6)	22,2 [19,2; 27,6]	130/210 (61,9)	16,6 [13,8; 19,4]	0,86 [0,67; 1,11] 0,2421
Unbekannt	62/130 (47,7)	27,9 [19,4; 33,2]	86/131 (65,6)	16,4 [13,8; 21,8]	0,63 [0,46; 0,88] 0,0059
Gesamtrate schwerer UE (CTCAE-Grad ≥3) (Interaktionstest ^b : p=0,0232)					
HRRm	27/62 (43,5)	32,8 [14,7; NE]	26/56 (46,4)	22,0 [11,1; NE]	0,73 [0,42; 1,25] 0,2516
HRR-Wildtyp	118/207 (57,0)	14,1 [10,6; 19,3]	82/210 (39,0)	NE [NE; NE]	1,67 [1,26; 2,22] 0,0003
Unbekannt	65/129 (50,4)	25,5 [16,6; 27,7]	52/130 (40,0)	27,8 [21,9; NE]	1,20 [0,83; 1,73] 0,3278
UE nach SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Interaktionstest ^b : p=0,0253)					
HRRm	18/62 (29,0)	NE [NE; NE]	12/56 (21,4)	NE [NE; NE]	1,20 [0,58; 2,56] 0,6262
HRR-Wildtyp	76/207 (36,7)	36,6 [22,7; NE]	41/210 (19,5)	NE [NE; NE]	2,05 [1,41; 3,03] 0,0001
Unbekannt	35/129 (27,1)	NE [NE; NE]	35/130 (26,9)	NE [NE; NE]	0,91 [0,57; 1,46] 0,6896

Studie Endpunkt Subgruppe	Olaparib+Abirateron		Placebo+Abirateron		Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b p-Wert ^b
PROpel (FAS/SAS)					
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Interaktionstest ^b : p=0,0173)					
HRRm	4/62 (6,5)	NE [NE; NE]	0/56 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] NC
HRR-Wildtyp	23/207 (11,1)	NE [NE; NE]	4/210 (1,9)	NE [NE; NE]	6,04 [2,32; 20,61] <0,0001
Unbekannt	8/129 (6,2)	NE [NE; NE]	7/130 (5,4)	NE [NE; NE]	1,07 [0,38; 3,05] 0,8977
Datenquelle: (9). Datenschnitt DCO2: 14.03.2022. a: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe. b: HR (inkl. 95%-KI) und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte basierten auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. HR <1 zugunsten von Olaparib+Abirateron. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Für das Subgruppenmerkmal „HRRm-Status basierend auf einem Tumorgewebetest“ konnten gleichgerichtete und nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es zeigte sich jedoch keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte. Für das Subgruppenmerkmal „HRRm-Status basierend auf einem Tumorgewebetest“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal „HRRm-Status basierend auf einem Tumorgewebetest“ ausgegangen.

HRRm-Status basierend auf einem Bluttest für Keimbahnmutationen

Tabelle 4-78: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „HRRm-Status basierend auf einem Bluttest für Keimbahnmutationen“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PROpel (FAS/SAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Olaparib+Abirateron		Placebo+Abirateron		Olaparib+Abirateron vs. Placebo+Abirateron
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b p-Wert ^b
PROpel (FAS/SAS)					
Zeit bis zur ersten Chemotherapie (Interaktionstest ^b : p=0,0275)					
HRRm	5/22 (22,7)	NE [NE; NE]	12/16 (75,0)	14,9 [10,4; 26,3]	0,20 [0,06; 0,53] 0,0012
HRR-Wildtyp	115/246 (46,7)	NE [NE; NE]	137/246 (55,7)	25,2 [22,0; 28,6]	0,78 [0,61; 1,005] 0,0547
Unbekannt	13/33 (39,4)	32,7 [19,1; NE]	18/34 (52,9)	22,5 [13,7; NE]	0,65 [0,31; 1,32] 0,2338
Datenquelle: (9). Datenschnitt DCO2: 14.03.2022. a: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe. b: HR (inkl. 95%-KI) und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte basierten auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. HR <1 zugunsten von Olaparib+Abirateron. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Für das Subgruppenmerkmal „HRRm-Status basierend auf einem Bluttest für Keimbahnmutationen“ konnte lediglich ein gleichgerichteter Effekt beobachtet werden.

Für das Subgruppenmerkmal „HRRm-Status basierend auf einem Bluttest für Keimbahnmutationen“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal „HRRm-Status basierend auf einem Bluttest für Keimbahnmutationen“ ausgegangen.

Fazit

Für das Subgruppenmerkmal „HRRm-Status“ konnten keine konsistenten Effektmodifikationen über mehrere Endpunkte hinweg sowie zwischen den verschiedenen Methoden der Bestimmung des HRRm-Status (ctDNA, Tumorgewebe, Keimbahn) beobachtet werden.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal „HRRm-Status“ ausgegangen.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-79: Studien und Untersuchungen, die in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt wurden

PROpel (NCT03732820)
<p>Studiendokumente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienprotokoll (27) • Statistischer Analyseplan (28) • Studienberichte (10, 29) • Studienbericht (zusätzliche Tabellen und Abbildungen) (51, 76, 81) • Zusatzanalysen (9)
<p>Publikationen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clarke et al. 2022 (23)
<p>Registereinträge</p> <ul style="list-style-type: none"> • ClinicalTrials.gov (70) • EU-CTR (71) • ICTRP (72-75)
<p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-80: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Nicht zutreffend.

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-81: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-82: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-85: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-86: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-87: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-88: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-89: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-90: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Olaparib+Abirateron ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.

Studienqualität

Der Nachweis sowie die Bestimmung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens erfolgten auf Grundlage der Studie PROpel. In der randomisierten, doppelt-verblindeten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie PROpel wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Olaparib+Abirateron gegenüber Placebo+Abirateron untersucht. In die Studie wurden Patienten mit mCRPC eingeschlossen, die zuvor noch keine Behandlung mit Chemotherapeutika, NHA oder anderen zugelassenen oder getesteten Arzneimitteln im mCRPC-Stadium erhalten hatten.

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki sowie gemäß ICH- und guter klinischer Praxis (Good Clinical Practice, GCP)-Vorgaben durchgeführt. Eine hohe Datenqualität und -validität wurde durch eine kontinuierliche Datenüberwachung, Audits und ein externes Datenüberwachungskomitee gewährleistet. Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal waren gegenüber der Intervention verblindet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Validität der Endpunkte

Die Erhebungsinstrumente der einzelnen Endpunkte der Studie PROpel sind validiert und akzeptiert (Abschnitt 4.2.5.2). Die Angaben zur Erhebung und Auswertung der Daten sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen in der Studie PROpel nicht vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache und objektiv messbar. Es liegen keine verzerrenden Aspekte bezüglich dieses Endpunktes vor, weshalb das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft wird.

Die Erhebung des Endpunktes rPFS erfolgte nach Einschätzung der verblindeten Prüfer:innen. Weiterhin wurde eine Sensitivitätsanalyse des Endpunktes rPFS nach Einschätzung durch das BICR, das für die Studienmedikation verblindet war, durchgeführt. Das rPFS wurde gemäß den Kriterien nach RECIST 1.1 für Weichteilgewebe und PCWG-3 für metastatische Knochenläsionen standardisiert erhoben. Durch dieses Vorgehen ist eine hinreichende Vergleichbarkeit der Zentren gewährleistet und die Krankheitsprogression objektiv bewertbar. Es liegen keine verzerrenden Aspekte bezüglich dieses Endpunktes vor, weshalb das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes als niedrig eingestuft wird.

Der Endpunkt SSRE ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten symptomatischer skelettbezogener Komplikationen (Knochenfraktur aufgrund von Knochenmetastasen, Rückenmarkskompression aufgrund von Knochenmetastasen) oder der Initiierung einer Behandlung dieser Komplikationen (Strahlentherapie wegen skelettaler Symptome, chirurgischer Eingriff wegen Knochenmetastasen). Die betrachteten Ereignisse sind objektiv feststellbar. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt skelettaler Symptome wird als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Chemotherapie ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten zytotoxischen Chemotherapie zur Behandlung des mCRPC nach Abbruch der randomisierten Behandlung oder dem Tod aus jeglicher Ursache, je nachdem, was früher eintritt. Die Erhebung erfolgte durch die Prüfer:innen, die für die Studienmedikation verblindet waren. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Chemotherapie wird als niedrig eingestuft.

Die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität (BPI-SF, EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P) wurden vor der Durchführung jeglicher anderer Studienprozeduren durch die Patienten direkt in elektronischer Form berichtet und mittels validierter Messinstrumente erfasst. Aufgrund dessen hatten die Untersuchungsergebnisse keinen unmittelbaren Einfluss auf die Beantwortung des Fragebogens durch die Patienten. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die patientenberichtete Morbidität hinsichtlich Schmerzen (BPI-SF) wurde täglich an sieben aufeinanderfolgenden Tagen im Vier-Wochen-Rhythmus von den Patienten ausgefüllt (Woche 1, Woche 5, Woche 9 usw.), die für die Studienmedikation verblindet waren. Woche 1 galt dabei als Baseline-Wert. Die Fragebögen zum FACT-P wurden an Tag 1 und anschließend alle vier Wochen bis Woche 52 erhoben. Nach Woche 52 erfolgte die Erhebung alle acht Wochen. Die EQ-5D VAS wurde von Tag 1 alle acht Wochen erhoben. Die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgten über die gesamte Studiendauer bis zwölf Wochen nach bestätigter Krankheitsprogression. Das Verzerrungspotenzial für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird insgesamt als niedrig eingestuft.

Die Erhebung des Endpunktes unerwünschte Ereignisse erfolgte gemäß MedDRA (Version 24.0) sowie CTCAE (Version 4.03). In der Analyse 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. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes sind über sämtliche Studiendokumente hinweg sowie in der Publikation zur Studie transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Um die aus den unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Studienarmen resultierende potenzielle Verzerrung zu minimieren, wurden Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Unter Berücksichtigung des doppelt-verblindeten Studiendesigns wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial insgesamt als niedrig bewertet.

Die Analysen patientenrelevanter Endpunkte erfolgten gemäß Vorgaben des G-BA sowie des IQWiG (7, 8). In der Gesamtbetrachtung der randomisierten, kontrollierten, doppelt-verblindeten Phase-III-Studie PROpel sowie unter Berücksichtigung der verwendeten Analysen patientenrelevanter Endpunkte sind die gezeigten Ergebnisse geeignet, valide Aussagen zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Olaparib+Abirateron zu treffen. Insgesamt lässt sich ein **Hinweis** auf einen Zusatznutzen ableiten.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Olaparib+Abirateron ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden sich in einer palliativen Therapiesituation. Für Patienten mit kastrationsresistenter und metastasierter Erkrankung besteht ein großer therapeutischer Bedarf an wirksamen und verträglichen Therapieoptionen mit einem alternativen Wirkmechanismus zu den verfügbaren NHA, die das Fortschreiten der Erkrankung mit all ihren psychischen und physischen Belastungen (insbesondere Verlust der Mobilität und Arbeitsfähigkeit, Gefahr von neurologischer Symptomatik bis hin zur Querschnittslähmung) für den Patienten hinauszögern. Mit Olaparib+Abirateron steht ein neuartiger, synergistischer Wirkmechanismus spezifisch für Patienten mit mCRPC zur Verfügung.

Bewertung des Zusatznutzens

In der Gesamtschau kann die in diesem Dossier dargestellte Zielpopulation hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Charakteristika als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext angesehen werden (Abschnitt 4.3.1.2.1). Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist daher gegeben.

In Tabelle 4-91 werden die Ergebnisse der Studie PROpel, die zur Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen wurden, sowie die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens zusammengefasst (9, 10).

Tabelle 4-91: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens patientenrelevanter Endpunkte der Studie PROpel

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	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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	
Symptomatische skelettbezogene Komplikation (SSRE)						
<i>Gesamtpopulation</i>	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
<i>Asymptomatische/ mild symptoma- tische Patienten^b</i>						
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	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<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	
BPI-SF						
<i>Gesamtpopulation</i>	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
<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>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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		
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						
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		
<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>							

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	
Datenquelle: (9, 10). 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.						

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben stellt aufgrund der eindeutigen Definition und objektiven Messbarkeit grundsätzlich einen validen Endpunkt dar und ist unbestritten von unmittelbarer Patientenrelevanz. Das mCRPC hat insgesamt eine schlechte Prognose und die Patienten befinden sich in einer palliativen Therapiesituation.

Während im Beobachtungszeitraum 43,1% der Patienten im Kontrollarm der Studie PROpel verstarben, wurde dieses Ereignis nur für 37,1% der Patienten im Olaparib+Abirateron-Arm dokumentiert. Der Unterschied zwischen den Studienarmen war nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,83 [0,66; 1,03]; p=0,1126). Für die Gesamtpopulation ist der **Zusatznutzen** von Olaparib+Abirateron gegenüber der zVT für die Nutzendimension Mortalität **nicht belegt**.

Für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben zugunsten der Behandlung mit Olaparib+Abirateron (HR [95%-KI]: 0,73 [0,54; 0,97]; p=0,0314). Somit lässt sich für die Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung unter der Behandlung mit Olaparib+Abirateron ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** gegenüber der zVT ableiten.

Morbidität

Radiologisches progressionsfreies Überleben (rPFS)

Eines der Haupttherapieziele bei einer unheilbaren Erkrankung wie dem mCRPC ist das Hinauszögern eines weiteren Fortschreitens der Erkrankung und der damit assoziierten patientenrelevanten Folgen. Eine Krankheitsprogression geht in der Regel mit der Verschlechterung bzw. Verstärkung der bereits vorhandenen Krankheitssymptome oder aber mit dem Auftreten neuer Symptome einher. Verursacht werden diese durch das Wachstum des Tumors und die Streuung in benachbarte oder weiter entfernte Organe. Vor allem für jene Patienten, die bisher keine oder nur eine milde Symptomatik trotz metastasierter Erkrankung aufwiesen, ist eine Krankheitsprogression unmittelbar relevant.

Ein Progress bedeutet neben der physischen Belastung gleichzeitig auch eine psychische Belastung für die Patienten, die mit vermehrten Angstgefühlen, Depressionen sowie krebisbedingten Gesundheitsorgen einhergeht. Eine Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung trägt dazu bei, die Lebensqualität der Patienten möglichst lange aufrecht zu erhalten. Vor allem aber wird den Patienten dadurch ein Erhalt ihrer Mobilität und Selbstständigkeit, ggf. auch der Erhalt der Arbeitsfähigkeit, und eine Verzögerung einer weiteren Pflegebedürftigkeit ermöglicht.

Für das rPFS lag ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Olaparib+Abirateron vor (HR [95%-KI]: 0,67 [0,56; 0,81]; $p < 0,0001$). Das Risiko, im Beobachtungszeitraum eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, war im Olaparib+Abirateron-Arm somit um 33% reduziert. In der Studie PROpel traten bei deutlich weniger Patienten im Olaparib+Abirateron-Arm (49,9%) radiologische Progressionen oder Todesfälle auf als im Kontrollarm (65,0%). Für Patienten im Olaparib+Abirateron-Arm lag das mediane rPFS bei 25,0 Monaten, wohingegen dieses für Patienten im Vergleichsarm bereits nach 16,4 Monaten erreicht wurde. Dieser statistisch signifikante Vorteil von Olaparib+Abirateron wird auch durch die Sensitivitätsanalyse zum rPFS nach Einschätzung durch das BICR unterstützt.

Ein statistisch signifikanter Vorteil von Olaparib+Abirateron konnte ebenfalls in der Ereigniszeitanalyse zur Zeit bis zur PSA-Progression beobachtet werden. Die Analyse der Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression oder Tod (PFS2) unterstreicht die Nachhaltigkeit dieses Effekts. Diese konnte unter Olaparib+Abirateron im Vergleich zur Therapie mit Placebo+Abirateron ebenfalls statistisch signifikant verlängert werden. Diese ergänzenden Analysen wurden supportiv in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1 dargestellt und unterstützen die Relevanz und Robustheit der oben genannten Ergebnisse.

Für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung lag für das rPFS ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Olaparib+Abirateron vor (HR [95%-KI]: 0,62 [0,49; 0,78]; $p < 0,0001$). Das Risiko, im Beobachtungszeitraum eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, war im Olaparib+Abirateron-Arm somit um 38% reduziert. In der Studie PROpel traten bei deutlich weniger Patienten im Olaparib+Abirateron-Arm (44,7%) radiologische Progressionen oder Todesfälle auf als im Kontrollarm (62,9%). Für Patienten im Olaparib+Abirateron-Arm lag das mediane rPFS bei 29,1 Monaten, wohingegen dieses für Patienten im Vergleichsarm bereits nach 19,1 Monaten erreicht wurde.

Skelettale Symptome: Zeit bis zur ersten SSRE

Knochenmetastasen treten bei 70-90% der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom auf und können zu skelettalen Komplikationen führen (11, 12). Die Vermeidung solcher Komplikationen (Einzelkomponenten des Endpunkts Zeit bis zum SSRE) stellt somit einen patientenrelevanten Nutzen dar. Auch die aktuelle S3-Leitlinie berücksichtigt in ihren Therapieempfehlungen die individuelle Symptomatik oder das Vorhandensein von Knochenmetastasen (3).

In der Studie PROpel wurden unter dem kombinierten Endpunkt SSRE folgende patientenrelevante Komponenten erhoben: Knochenfraktur aufgrund von Knochenmetastasen, Rückenmarkskompression aufgrund von Knochenmetastasen, Strahlentherapie wegen skelettaler Symptome und chirurgischer Eingriff wegen Knochenmetastasen. Diese Einzelkomponenten bilden häufige Komplikationen und reguläre medizinische Interventionen ab, die bei skelettalen Komplikationen durchgeführt werden. In keiner der erhobenen Einzelkomponenten wurde zwischen der Therapie mit Olaparib+Abirateron und der Kontrolltherapie ein signifikanter Unterschied für die Gesamtpopulation ermittelt.

Für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung lag in einer der erhobenen Einzelkomponenten, der Strahlentherapie wegen skelettaler Symptome, ein signifikanter Unterschied zwischen Olaparib+Abirateron und der Kontrolltherapie vor. Während im Beobachtungszeitraum 8,5% der Patienten im Kontrollarm eine Strahlentherapie wegen skelettaler Symptome erhielten, wurde dieses Ereignis für 4,9% der Patienten im Olaparib+Abirateron-Arm dokumentiert. Unter der Behandlung mit Olaparib+Abirateron konnte das Risiko für eine Strahlentherapie wegen skelettaler Symptome statistisch signifikant um 50% gesenkt werden (HR [95%-KI]: 0,50 [0,25; 0,96]; $p = 0,0378$).

Zeit bis zur ersten Chemotherapie

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 (13). Das Hinauszögern einer (ersten) zytotoxischen Chemotherapie und dem damit verbundenen Erhalt der Lebensqualität sowie der Vermeidung von neu auftretender Symptomatik und Chemotherapie-induzierten Nebenwirkungen ist für die Patienten unmittelbar patientenrelevant (14-16).

Die Zeit bis zur ersten Chemotherapie konnte in der Gesamtpopulation unter Olaparib+Abirateron im Vergleich zum Kontrollarm statistisch signifikant verlängert werden. Das Risiko, im Beobachtungszeitraum eine erste Chemotherapie zu benötigen, war im Olaparib+Abirateron-Arm um 30% gegenüber dem Kontrollarm reduziert (HR [95%-KI]: 0,70 [0,55; 0,87]; p=0,0024). Ein statistisch signifikanter Vorteil von Olaparib+Abirateron konnte ebenfalls in der Ereigniszeitanalyse zur Zeit bis zur ersten Folgetherapie beobachtet werden. Diese konnte unter Olaparib+Abirateron im Vergleich zur Therapie mit Placebo+Abirateron ebenfalls statistisch signifikant verlängert werden. Diese ergänzende Analyse wurde supportiv in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3 dargestellt und unterstützt die Relevanz und Robustheit der oben genannten Ergebnisse.

Für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung konnte die Zeit bis zur ersten Chemotherapie unter Olaparib+Abirateron im Vergleich zum Kontrollarm ebenfalls statistisch signifikant verlängert werden. Das Risiko, im Beobachtungszeitraum eine erste Chemotherapie zu benötigen, war im Olaparib+Abirateron-Arm um 35% gegenüber dem Kontrollarm reduziert (HR [95%-KI]: 0,65 [0,49; 0,87]; p=0,0035).

Patientenberichtete Morbidität

Schmerz (BPI-SF)

Ein wichtiger Aspekt einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung sind Schmerzen im Allgemeinen, die die Patienten in ihrem Alltag beeinträchtigen. Beim mCRPC sind dies nicht nur, aber insbesondere Knochenschmerzen, verursacht durch die typischen Knochenmetastasen, die bei 70-90% der Patienten auftreten (11, 12). Entsprechend ist der Endpunkt Schmerz unmittelbar patientenrelevant und wurde in der Studie PROpel mittels des validierten Fragebogens BPI-SF erhoben. Bei Werten >3 in den einzelnen Schmerzkategorien werden die Lebensqualität und auch der Alltag der Patienten häufiger aufgrund zunehmender Schmerzen beeinträchtigt (17).

Das mCRPC ist in Bezug auf das Symptom Schmerz eine heterogene Erkrankung, die sich asymptomatisch, mild symptomatisch oder mit mäßig bis starken Symptomen äußern kann (3). Speziell für Patienten mit einem asymptomatischen oder mild symptomatischen Krankheitsverlauf bedeutet eine Verschlechterung der Schmerzen einen starken Einschnitt in ihren Alltag und die Lebensqualität. Es gibt zudem Hinweise, dass Schmerzen mit einem verkürzten Gesamtüberleben korrelieren (18). Für Patienten mit stärker ausgeprägten Schmerzen gilt es, unter einer aktiven Therapie eine Verschlechterung der vorliegenden Schmerzen zu verhindern.

In der Studie PROpel wurden für den BPI-SF zur Erhebung der Schmerzen die Analysen der Schmerzprogression, Verschlechterung des Schmerzes und Beeinträchtigung durch Schmerzen durchgeführt. Zwischen den Studienarmen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied für Patienten der Gesamtpopulation sowie für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung in den erhobenen Endpunkten festgestellt. Auch im zeitlichen Verlauf wurde unter Olaparib+Abirateron und Placebo+Abirateron eine gleichbleibende Schmerz-Symptomatik im Vergleich zu Studienbeginn ersichtlich (Abbildung in Anhang 4-G).

EQ-5D VAS

Der validierte krankheitsübergreifende, generische Fragebogen EQ-5D inklusive der VAS erfasst die patientenberichtete Morbidität und wird häufig bei onkologischen Indikationen eingesetzt (19). Für die Analyse der Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustandes zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen der Studie PROpel sowohl für Patienten der Gesamtpopulation als auch für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung. Im zeitlichen Verlauf kam es weder unter Olaparib+Abirateron noch unter Placebo+Abirateron zu einer erkennbaren Verschlechterung der patientenberichteten Symptomatik der EQ-5D VAS bei den Patienten im Vergleich zu Studienbeginn (Abbildung in Anhang 4-G).

Für die Nutzendimension Morbidität lässt sich für Patienten der Gesamtpopulation sowie für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung aufgrund einer nachhaltigen und bisher nicht erreichten großen Verbesserung in den Endpunkten radiologisches progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur ersten Strahlentherapie wegen skelettaler Symptome (Einzelkomponente der SSRE) und Zeit bis zur ersten Chemotherapie sowie der gleichbleibenden Symptomatik unter der Behandlung mit Olaparib+Abirateron somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT ableiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-P

Die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst das physische und psychische Wohlbefinden der Patienten im Krankheitskontext und stellt eine wesentliche patientenrelevante Zielgröße bei der Evaluation onkologischer Therapien dar. Für den Gesamtscore des FACT-P-Fragebogens lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede für Patienten der Gesamtpopulation sowie für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung zwischen den Behandlungsarmen vor. Dies ist, in Anbetracht der Behandlung mit zwei zielgerichteten Wirkstoffen, positiv zu bewerten. In der palliativen Behandlungssituation, in der sich die mCRPC-Patienten befinden, ist der möglichst lange Erhalt der Lebensqualität ein wichtiges Therapieziel. Unter Olaparib+Abirateron und Placebo+Abirateron konnte die gesundheitsbezogene Lebensqualität aufrechterhalten werden (Abbildung in Anhang 4-G).

Für die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität ist für Patienten der Gesamtpopulation sowie für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung der **Zusatznutzen** von Olaparib+Abirateron gegenüber der zVT **nicht belegt**.

Sicherheit

Die Erfassung von UE gibt Aufschluss über das Toxizitätsprofil eines Arzneimittels und ist für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Ereignisse, die die Patienten direkt wahrnehmen, sind unmittelbar patientenrelevant.

Für die Gesamtpopulation ergaben sich statistisch signifikante, wenn auch im Ausmaß nur geringe Unterschiede für die Gesamtrate schwerer UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (HR [95%-KI]: 1,32 [1,08; 1,62]; $p=0,0079$); schwerwiegender UE (HR [95%-KI]: 1,28 [1,004; 1,63]; $p=0,0467$) und UE, die zum Therapieabbruch führten (HR [95%-KI]: 1,52 [1,03; 2,27]; $p=0,0340$). Für UE von besonderem klinischen Interesse jeglichen Schweregrads ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung ergaben sich statistisch signifikante, wenn auch im Ausmaß nur geringe Unterschiede für die Gesamtrate schwerer UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (HR [95%-KI]: 1,29 [1,01; 1,66]; $p=0,0429$) und UE, die zum Therapieabbruch führten (HR [95%-KI]: 1,60 [1,01; 2,55]; $p=0,0440$). Für schwerwiegende UE und UE von besonderem klinischen Interesse jeglichen Schweregrads ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Unter Olaparib+Abirateron zeigten sich Nachteile in der SOC Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems unabhängig vom Schweregrad, als schwere UE und als SUE. Diese Nachteile auf SOC-Ebene lassen sich vor allem dem PT Anämie jeglichen Schweregrads, mit CTCAE-Grad ≥ 3 sowie als SUE zuordnen. Die Anämie stellt ein hämatologisches Ereignis dar, das in diesem späten Stadium der Erkrankung durch die Verdrängung des gesunden Knochenmarks durch Tumorzellen während der Metastasierung verursacht werden kann (20). Andererseits ist die Anämie jedoch auch eine typische Nebenwirkung der medikamentösen Behandlung, auf die vor allem mCRPC-Patienten aufgrund ihres meist fortgeschrittenen Alters mit erhöhter Anfälligkeit reagieren (21). Anämie gehört zudem zu den bekannten Nebenwirkungen von Olaparib, für deren Behandlung Ärzt:innen inzwischen über ausreichend klinische Erfahrungen und therapeutische Möglichkeiten verfügen. Dabei besteht die Möglichkeit einer Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung und ggf. einer Bluttransfusion zur Behandlung (1). Die im Rahmen der Olaparib+Abirateron-Behandlung aufgetretenen Anämien führten nur in wenigen Fällen zum Therapieabbruch.

Unter Olaparib+Abirateron zeigten sich Nachteile in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums in der Kategorie schwere UE. Die Nachteile auf SOC-Ebene beruhen hauptsächlich auf dem PT Lungenembolie von jeglichem Schweregrad den schweren UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 sowie SUE. Die in der Studie PROpel aufgetretenen Lungenembolien sind mehrheitlich zufällige Laborbefunde und zufällige Befunde radiologischer Bildgebung ohne symptomatische Ausprägung (22). Ein Therapieabbruch infolge einer Lungenembolie trat lediglich bei einem Patienten im Placebo+Abirateron-Arm innerhalb der Studie auf. Die Ereignisse sind mittels Antikoagulation gut behandelbar und die Gesamtinzidenz der Lungenembolie, die in der Studie PROpel beobachtet wurde, entspricht der Inzidenz, die in der Literatur bei Patienten mit Prostatakrebs berichtet wird (22, 23). Insbesondere Patienten mit mCRPC weisen im Vergleich zu Patienten mit anderen onkologischen Erkrankungen eine höhere Inzidenz von Lungenembolien auf (24).

Für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts lag ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib+Abirateron vor, der hauptsächlich auf die PT Übelkeit, Diarrhoe und Stomatitis zurückzuführen ist. Die UE Übelkeit und Diarrhoe sind als Nebenwirkung der Olaparib-Behandlung bereits bekannt. Die Fachinformation geht hinreichend auf das Auftreten und die Handhabung dieser Ereignisse ein. Die UE können durch Therapiepausen, Dosisreduktionen oder durch entsprechende Medikation (beispielsweise Antiemetika) gut behandelt werden.

Bei den UE von besonderem klinischen Interesse traten zwischen beiden Studienarmen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf. Insgesamt sind in beiden Studienarmen nur wenige UE von besonderem klinischen Interesse (<5% je Studienarm in der Gesamtpopulation und $\leq 6\%$ bei Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf) aufgetreten.

Insgesamt zeigt sich ein Sicherheitsprofil zum geringen Nachteil für die Therapie aus Olaparib+Abirateron gegenüber der Vergleichstherapie. Aufgrund des Placebo-kontrollierten Studiendesigns sind diese Nachteile jedoch zu erwarten und zeigten sich in den Gesamtraten jeglicher und schwerer UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, jeweils nur mit einem geringen Ausmaß. Es traten im Allgemeinen die für Olaparib erwarteten Nebenwirkungen mit erhöhtem Risiko auf. Für die Nutzendimension Sicherheit ist somit der **Zusatznutzen** für Patienten der Gesamtpopulation sowie für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung gegenüber der zVT **nicht belegt**.

Schlussfolgerungen zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Studie PROpel zeigt sich, dass Olaparib+Abirateron für die Behandlung von Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, der Vergleichstherapie (Placebo+Abirateron) überlegen ist.

Für die Nutzendimension Mortalität ist der **Zusatznutzen** gegenüber der zVT in der Gesamtpopulation **nicht belegt**. Es zeigt sich jedoch ein numerischer Vorteil. Bei Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für Olaparib+Abirateron im Vergleich zu Abirateron vor. Für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf ergibt sich in der Nutzendimension Mortalität ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen**.

Für die Nutzendimension Morbidität liegt sowohl für die Gesamtpopulation als auch für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT vor. Zurückzuführen ist der beträchtliche Zusatznutzen auf eine jeweils statistisch signifikante und klinisch relevante Verlängerung der Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod und der Zeit bis zur ersten Chemotherapie bei Patienten im Olaparib+Abirateron-Arm. Für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung liegt ferner eine signifikante Verbesserung für die Einzelkomponente des Endpunktes SSRE, Zeit bis zur ersten Strahlentherapie wegen skelettaler Symptome, vor. Gleichzeitig konnten in beiden Studienarmen der allgemeine Gesundheitszustand aufrechterhalten und die typischen krebsbedingten Schmerzen während der gesamten Behandlung kontrolliert werden.

In der palliativen Behandlungssituation, in der sich die mCRPC-Patienten befinden, ist der möglichst lange Erhalt der Lebensqualität ein wichtiges Therapieziel. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität konnte in beiden Studienarmen aufrechterhalten werden. Für die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität ist sowohl für die Gesamtpopulation als auch für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung der **Zusatznutzen** gegenüber der zVT **nicht belegt**.

Auch für die Nutzendimension Sicherheit ist der **Zusatznutzen** sowohl für die Gesamtpopulation als auch für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung gegenüber der zVT **nicht belegt**.

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 somit ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT vor.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-92: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AstraZeneca AB. Fachinformation - Lynparza® 100 mg Filmtabletten/ Lynparza® 150 mg Filmtabletten [Stand 12/2022]. 2022.
2. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation - Zytiga® 500 mg Filmtabletten [Stand 06/2022]. 2022.
3. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.2, AWMF Registernummer: 043/022OL. 2021.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2022-B-013, Olaparib zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom. 2022.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2022-B-190, Olaparib zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom. 2022.
6. Janssen-Cilag GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Abirateronacetat (Zytiga®) - Modul 4 A - Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist. 2013.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 - in Kraft getreten am 1. April 2009 - zuletzt geändert durch den Beschluss am 19. Mai 2021 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 16.08.2022 B4 in Kraft getreten am 17. August 2022. 2022.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.1 vom 24.01.2022. 2022.
9. AstraZeneca AB. Zusatzanalysen zur Studie PROpel. 2022.

10. AstraZeneca AB. Clinical Study Report Addendum 1 (Version 1, 28.06.2022) - A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multicentre Phase III Study of Olaparib Plus Abiraterone Relative to Placebo Plus Abiraterone as First-line Therapy in Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer - Second Interim Analysis (D081SC00001). 2022.
11. Flaig T, Mehra M, Potluri R, Ng Y, Todd M, Higano C. Real World Data Analysis of Incident Metastatic (M1) Prostate Cancer (Pc) Patients (Pts): Us Claims Database Analysis. *Annals of Oncology*. 2014;25:iv275.
12. Mehtälä J, Zong J, Vassilev Z, Brobert G, Gabarró MS, Stattin P, et al. Overall survival and second primary malignancies in men with metastatic prostate cancer. *PLoS One*. 2020;15(2):e0227552. Epub 2020/02/23.
13. Singer EA, Srinivasan R. Intravenous therapies for castration-resistant prostate cancer: toxicities and adverse events. *Urologic oncology*. 2012;30(4 Suppl):S15-9. Epub 2011/10/22.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Palbociclib (Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant nach endokriner Therapie; Neubewertung nach Fristablauf). 2019.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Enzalutamid (Neubewertung nach Fristablauf: nicht-metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom). 2020.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit einem Aromatasehemmer)). 2020.
17. Given B, Given CW, Sikorskii A, Jeon S, McCorkle R, Champion V, et al. Establishing mild, moderate, and severe scores for cancer-related symptoms: how consistent and clinically meaningful are interference-based severity cut-points? *Journal of pain and symptom management*. 2008;35(2):126-35. Epub 2007/12/26.
18. Zylla D, Steele G, Gupta P. A systematic review of the impact of pain on overall survival in patients with cancer. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2017;25(5):1687-98. Epub 2017/02/13.
19. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:70.

20. Nalesnik JG, Mysliwiec AG, Canby-Hagino E. Anemia in men with advanced prostate cancer: incidence, etiology, and treatment. *Reviews in urology*. 2004;6(1):1-4. Epub 2006/09/21.
21. Grossmann M, Zajac JD. Hematological changes during androgen deprivation therapy. *Asian journal of andrology*. 2012;14(2):187-92. Epub 2012/01/11.
22. Thiery-Vuillemin A, Saad F, Armstrong AJ, Oya M, Vianna KCM, Özgüroğlu M, et al. Tolerability of abiraterone (abi) combined with olaparib (ola) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Further results from the phase III PROpel trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(16_suppl):5019.
23. Clarke Noel W, Armstrong Andrew J, Thiery-Vuillemin A, Oya M, Shore N, Loredó E, et al. Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *NEJM Evidence*. 2022;1(9):EVIDoA2200043.
24. Meyer H-J, Wienke A, Surov A. Incidental pulmonary embolism in oncologic patients—a systematic review and meta-analysis. *Supportive Care in Cancer*. 2021;29(3):1293-302.
25. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*. 2006;94(4):451-5.
26. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision). The Cochrane Collaboration; 2011. Aufgerufen am: 14.11.2022. Verfügbar unter: <http://handbook-5-1.cochrane.org/>.
27. AstraZeneca AB. Clinical Study Protocol (Version 3, 14.05.2021) - A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multicentre Phase III Study of Olaparib Plus Abiraterone Relative to Placebo Plus Abiraterone as First-line Therapy in Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (D081SC00001). 2021.
28. AstraZeneca AB. Statistical Analysis Plan (Version 4, 14.05.2021) - A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multicentre Phase III Study of Olaparib Plus Abiraterone Relative to Placebo Plus Abiraterone as First-line Therapy in Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (D081SC00001). 2021.
29. AstraZeneca AB. Clinical Study Report (Version 1, 01.12.2021) - A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multicentre Phase III Study of Olaparib Plus Abiraterone Relative to Placebo Plus Abiraterone as First-line Therapy in Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (D081SC00001). 2021.

30. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (ArzneimittelNutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2019. Aufgerufen am: 15.11.2022. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
31. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. Band 2. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. 2013.
32. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/205/95 Rev.5). 2017.
33. European Medicines Agency (EMA). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline (EMA/768937/2012). 2012.
34. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH). Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Langversion 2.1, AWMF-Registernummer: 128/001OL. 2020.
35. Bayerische Krebsgesellschaft e.V. Patientenratgeber Prostatakrebs. 2., aktualisierte Auflage. 2014.
36. Deutsche Krebshilfe. Prostatakrebs - Antworten. Hilfen. Perspektiven. 2020.
37. Deimling GT, Bowman KF, Sterns S, Wagner LJ, Kahana B. Cancer-related health worries and psychological distress among older adult, long-term cancer survivors. *Psychooncology*. 2006;15(4):306-20.
38. de Freitas HM, Ito T, Hadi M, Al-Jassar G, Henry-Szatkowski M, Nafees B, et al. Patient Preferences for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer Treatments: A Discrete Choice Experiment Among Men in Three European Countries. *Adv Ther*. 2019;36(2):318-32.
39. Eliasson L, de Freitas HM, Dearden L, Calimlim B, Lloyd AJ. Patients' Preferences for the Treatment of Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer: A Discrete Choice Experiment. *Clin Ther*. 2017;39(4):723-37.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, BRCA1/2-Mutationen, Progredienz nach hormoneller Behandlung). 2021.

41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet). 2013.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet). 2015.
43. Halabi S, Kelly WK, Ma H, Zhou H, Solomon NC, Fizazi K, et al. Meta-Analysis Evaluating the Impact of Site of Metastasis on Overall Survival in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(14):1652-9.
44. Pfitzenmaier J, Altwein JE. Hormonal therapy in the elderly prostate cancer patient. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(14):242-7.
45. Howard LE, De Hoedt AM, Aronson WJ, Kane CJ, Amling CL, Cooperberg MR, et al. Do skeletal-related events predict overall survival in men with metastatic castration-resistant prostate cancer? *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016;19(4):380-4.
46. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res.* 2006;12(20 Pt 2):6243s-9s.
47. Tazi H, Manunta A, Rodriguez A, Patard JJ, Lobel B, Guille F. Spinal cord compression in metastatic prostate cancer. *Eur Urol.* 2003;44(5):527-32.
48. Cole JS, Patchell RA. Metastatic epidural spinal cord compression. *Lancet Neurol.* 2008;7(5):459-66.
49. Rosenthal MA, Rosen D, Raghavan D, Leicester J, Duval P, Besser M, et al. Spinal cord compression in prostate cancer. A 10-year experience. *Br J Urol.* 1992;69(5):530-3.
50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)). 2018.
51. AstraZeneca AB. Clinical Study Report Addendum 1 - Appendix 16.1.2 - Sample Case Report Form. D081SC00001. 2022.
52. Doyle-Lindrud S. Managing side effects of the novel taxane cabazitaxel in castrate-resistant prostate cancer. *Clinical journal of oncology nursing.* 2012;16(3):286-91. Epub 2012/05/30.
53. Cheng KKF, Lee DTF. Effects of pain, fatigue, insomnia, and mood disturbance on functional status and quality of life of elderly patients with cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2011;78(2):127-37.

54. Hikma Pharma GmbH. Fachinformation - Docetaxel Hikma 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml, 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand 08/2021]. 2021.
55. medac. Fachinformation - Cabazitaxel medac 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand 08/2021]. 2021.
56. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singap.* 1994;23(2):129-38.
57. Cleeland CS. *The Brief Pain Inventory User Guide.* 2009.
58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet: nichtmetastasiertes kastrationsresistentes Hochrisiko-Prostatakarzinom). 2019.
59. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Bundesanzeiger (BAnz AT 22.03.2022 B2 veröffentlicht am Dienstag, 22. März 2022). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Verfahrensordnung: Änderung der Modulvorlage in der Anlage II zum 5. Kapitel (Vom 16. Dezember 2021). Bundesministerium der Justiz; 2022.
60. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L. 2021. Aufgerufen am: 15.11.2022. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/>.
61. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide - Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument (Version 3.0). 2019.
62. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Darolutamid (nicht-metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom). 2020.
63. Esper P, Mo F, Chodak G, Sinner M, Cella D, Pienta KJ. Measuring quality of life in men with prostate cancer using the functional assessment of cancer therapy-prostate instrument. *Urology.* 1997;50(6):920-8.
64. Sitlinger A, Zafar SY. Health-Related Quality of Life: The Impact on Morbidity and Mortality. *Surg Oncol Clin N Am.* 2018;27(4):675-84.
65. European Medicines Agency (EMA). ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE - Structure and Content of Clinical Study Reports E3 (Step 4 Version). 1995.
66. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 6 (R1) - Guideline for Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95). 2002.

67. National Institutes of Health (NIH). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 (Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)). 2010.
68. Hedges LV. Distribution Theory for Glass's Estimator of Effect Size and Related Estimators. *Journal of Educational Statistics*. 1981;6(2):107-28.
69. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - IQWiG-Berichte – Nr. 160. 2013.
70. ClinicalTrials.gov. A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multicentre Phase III Study of Olaparib Plus Abiraterone Relative to Placebo Plus Abiraterone as First-line Therapy in Men With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (PROpel Study). 2022. Aufgerufen am: 15.11.2022. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03732820>.
71. EU-CTR. 2018-002011-10 - ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multicentre Phase III Study of Olaparib Plus Abiraterone Relative to Placebo Plus Abiraterone as First-line Therapy in Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. 2018. Aufgerufen am: 15.11.2022. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002011-10.
72. WHO ICTRP. A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multicentre Phase III Study of Olaparib Plus Abiraterone Relative to Placebo Plus Abiraterone as First-line Therapy in Men With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (PROpel Study) (JPRN-JapicCTI-184204). 2020. Aufgerufen am: 15.11.2022. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184204>.
73. WHO ICTRP. A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multicentre Phase III Study of Olaparib Plus Abiraterone Relative to Placebo Plus Abiraterone as First-line Therapy in Men With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (PROpel Study) (NCT03732820). 2022. Aufgerufen am: 15.11.2022. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03732820>.
74. WHO ICTRP. A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multicentre Phase III Study of Olaparib Plus Abiraterone Relative to Placebo Plus Abiraterone as First-line Therapy in Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (EUCTR2018-002011-10-GB). 2019. Aufgerufen am: 15.11.2022. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002011-10-GB>.
75. WHO ICTRP. A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multicentre Phase III Study of Olaparib Plus Abiraterone Relative to Placebo Plus Abiraterone as First-line Therapy in Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (EUCTR2018-002011-10-DE). 2022. Aufgerufen am: 15.11.2022. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002011-10-DE>.
76. AstraZeneca AB. Clinical Study Report (Version 1, 01.12.2021) - Section 14.1-14.3 - Additional Tables, Figures, Listings. D081SC00001. 2021.

77. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Auflage. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.); 2021.
78. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Carfilzomib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). 2018.
79. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, HER2+, früh mit hohem Rezidivrisiko, Adjuvanz). 2021.
80. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet). 2016.
81. AstraZeneca AB. Clinical Study Report Addendum1 (Version 1, 28.06.2022) - Section 14.1-14.3 - Additional Tables, Figures, Listings. D081SC00001. 2022.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.11.2022	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	_a	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Olaparib.mp.	786
2	Lynparza.mp.	51
3	(AZD 2281 or AZD-2281 or AZD2281).mp.	75
4	(AZD 221 or AZD-221 or AZD221).mp.	0
5	("ku 0059436" or ku-0059436 or ku0059436).mp.	19
6	(ku 59436 or ku-59436 or ku59436).mp.	0
7	(mk 7339 or mk-7339 or mk7339).mp.	16
8	763113-22-0.m.	0
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	789
10	exp Abiraterone Acetate/	194
11	Abirateron*.mp.	1.053
12	(Zytiga or Abiratas or Abretone or Abirapro or Yonsa).mp.	57
13	(CB 7630 or CB-7630 or CB7630).mp.	7
14	(drgt 45 or drgt-45 or drgt45).mp.	0
15	(jnj 212082 or jnj-212082 or jnj212082).mp.	9
16	(sol 804 or sol-804 or sol804).mp.	0
17	154229-18-2.m.	0
18	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	1.053
19	9 and 18	76
20	exp Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant/	354
21	mCRPC.mp.	1.152
22	exp Prostatic Neoplasms/	6.215
23	(prosta* adj6 (cancer* or carcino* or neoplas* or tumo?r* or malign*)).mp.	16.585
24	((castration-resist* or castration resist*) adj6 (cancer* or carcino* or neoplas* or tumo?r* or malign*)).mp.	2.171
25	(PC or PCa or CRPC).ti,ab.	11.672
26	20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25	25.884
27	19 and 26	76
28	remove duplicates from 27	45
a: Es wurde bei der Suche nicht auf einen bestimmten Studientyp eingeschränkt, daher wurde kein Suchfilter verwendet.		

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.11.2022	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 ^a Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 ^b	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Olaparib.mp.	2.441
2	Lynparza.mp.	56
3	(AZD 2281 or AZD-2281 or AZD2281).mp.	97
4	(AZD 221 or AZD-221 or AZD221).mp.	0
5	("ku 0059436" or ku-0059436 or ku0059436).mp.	11
6	(ku 59436 or ku-59436 or ku59436).mp.	2
7	(mk 7339 or mk-7339 or mk7339).mp.	0
8	763113-22-0.m.	0
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	2.459
10	exp Abiraterone Acetate/	642
11	Abirateron*.mp.	2.986
12	(Zytiga or Abiratas or Abretone or Abirapro or Yonsa).mp.	43
13	(CB 7630 or CB-7630 or CB7630).mp.	6
14	(drgt 45 or drgt-45 or drgt45).mp.	0
15	(jnj 212082 or jnj-212082 or jnj212082).mp.	2
16	(sol 804 or sol-804 or sol804).mp.	0
17	154229-18-2.m.	0
18	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	2.988
19	9 and 18	50
20	exp Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant/	5.892
21	mCRPC.mp.	2.553
22	exp Prostatic Neoplasms/	145.127
23	(prosta* adj6 (cancer* or carcino* or neoplas* or tumo?r* or malign*)).mp.	200.467
24	((castration-resist* or castration resist*) adj6 (cancer* or carcino* or neoplas* or tumo?r* or malign*)).mp.	10.296
25	(PC or PCa or CRPC).ti,ab.	133.995
26	20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25	304.807
27	19 and 26	49

28	randomized controlled trial.pt.	580.762
29	controlled clinical trial.pt.	95.098
30	randomi#ed.ab.	695.697
31	placebo.ab.	233.297
32	clinical trials as topic.sh.	200.559
33	randomly.ab.	395.442
34	trial.ti.	273.844
35	28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34	1.528.894
36	exp animals/ not humans.sh.	5.064.943
37	35 not 36	1.408.772
38	randomized controlled trial.pt.	580.762
39	randomi#ed.mp.	1.031.096
40	placebo*.mp.	255.382
41	38 or 39 or 40	1.105.725
42	27 and 37	12
43	27 and 41	11
44	42 or 43	13
45	limit 44 to (english or german)	12
46	remove duplicates from 45	12
<p>a: Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision). In: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011.</p> <p>b: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.</p>		

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.11.2022	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 ^a	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp olaparib/	8.408
2	Olaparib.mp.	8.765
3	Lynparza.mp.	328
4	(AZD 2281 or AZD-2281 or AZD2281).mp.	807
5	(AZD 221 or AZD-221 or AZD221).mp.	1
6	("ku 0059436" or ku-0059436 or ku0059436).mp.	153
7	(ku 59436 or ku-59436 or ku59436).mp.	30
8	(mk 7339 or mk-7339 or mk7339).mp.	3
9	763113-22-0.m.	7.764
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	8.841
11	exp abiraterone acetate/	3.438
12	exp abiraterone/	6.134
13	Abirateron*.mp.	9.585
14	(Zytiga or Abiratas or Abretone or Abirapro or Yonsa).mp.	359
15	(CB 7630 or CB-7630 or CB7630).mp.	40
16	(drgt 45 or drgt-45 or drgt45).mp.	0
17	(jnj 212082 or jnj-212082 or jnj212082).mp.	3
18	(sol 804 or sol-804 or sol804).mp.	0
19	154229-18-2.m.	2.838
20	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	9.593
21	10 and 20	538
22	exp castration resistant prostate cancer/	17.863
23	mCRPC.mp.	6.727
24	exp prostate carcinoma/	34.646
25	(prosta* adj6 (cancer* or carcino* or neoplas* or tumo?r* or malign*)).mp.	322.997
26	((castration-resist* or castration resist*) adj6 (cancer* or carcino* or neoplas* or tumo?r* or malign*)).mp.	21.171
27	(PC or PCa or CRPC).ti,ab.	193.668
28	22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27	467.891

29	21 and 28	470
30	random*.tw.	1.856.002
31	placebo*.mp.	504.767
32	double-blind*.tw.	235.477
33	30 or 31 or 32	2.127.209
34	29 and 33	145
35	34 not Medline.cr.	145
36	limit 35 to (english or german)	144
37	remove duplicates from 36	127
a: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.		

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	<i>clinicaltrials.gov</i>
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	15.11.2022
Eingabeoberfläche	Advanced Search, Other Terms
Suchstrategie^a	OLAPARIB AND ABIRATERONE [Advanced Search, Other Terms]
Treffer	15
<p>a: Folgende Synonyme wurden nicht ins Suchprofil aufgenommen, da hierdurch keine zusätzlichen Treffer erzielt wurden: für Olaparib: Lynparza OR (AZD 2281) OR AZD-2281 OR AZD2281 OR (AZD 221) OR AZD-221 OR AZD221 OR (ku 0059436) OR ku-0059436 OR ku0059436 OR (mk 7339) OR mk-7339 OR mk7339 OR 763113-22-0; für Abirateron: (Abiraterone Acetate) OR Abirateron OR Zytiga OR Abiratas OR Abretone OR Abirapro OR Yonsa OR (CB 7630) OR CB-7630 OR CB7630 OR (drgt 45) OR drgt-45 OR drgt45 OR (njj 212082) OR njj-212082 OR njj212082 OR (sol 804) OR sol-804 OR sol804 OR 154229-18-2.</p>	

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	<i>EU Clinical Trials Register</i>
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	15.11.2022
Eingabeoberfläche	Search Term
Suchstrategie^a	OLAPARIB AND ABIRATERONE
Treffer	6
<p>a: Folgende Synonyme wurden nicht ins Suchprofil aufgenommen, da hierdurch keine zusätzlichen Treffer erzielt wurden: für Olaparib: Lynparza OR (AZD 2281) OR AZD-2281 OR AZD2281 OR (AZD 221) OR AZD-221 OR AZD221 OR (ku 0059436) OR ku-0059436 OR ku0059436 OR (mk 7339) OR mk-7339 OR mk7339 OR 763113-22-0; für Abirateron: (Abiraterone Acetate) OR Abirateron OR Zytiga OR Abiratas OR Abretone OR Abirapro OR Yonsa OR (CB 7630) OR CB-7630 OR CB7630 OR (drgt 45) OR drgt-45 OR drgt45 OR (jnj 212082) OR jnj-212082 OR jnj212082 OR (sol 804) OR sol-804 OR sol804 OR 154229-18-2.</p>	

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	<i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)</i>
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	15.11.2022
Eingabeoberfläche	Search Term
Suchstrategie	OLAPARIB AND ABIRATERONE
Treffer	19
<p>a: Folgende Synonyme wurden nicht ins Suchprofil aufgenommen, da hierdurch keine zusätzlichen Treffer erzielt wurden: für Olaparib: Lynparza OR (AZD 2281) OR AZD-2281 OR AZD2281 OR (AZD 221) OR AZD-221 OR AZD221 OR (ku 0059436) OR ku-0059436 OR ku0059436 OR (mk 7339) OR mk-7339 OR mk7339 OR 763113-22-0; für Abirateron: (Abiraterone Acetate) OR Abirateron OR Zytiga OR Abiratas OR Abretone OR Abirapro OR Yonsa OR (CB 7630) OR CB-7630 OR CB7630 OR (drgt 45) OR drgt-45 OR drgt45 OR (jnj 212082) OR jnj-212082 OR jnj212082 OR (sol 804) OR sol-804 OR sol804 OR 154229-18-2.</p>	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
1	Maratta M.G., Iacovelli R., et al. 2022. CARDIOVASCULAR EFFECTS OF ABIRATERONE AND PARP-INHIBITOR COMBINATIONS IN METASTATIC CASTRATION RESISTANT PROSTATE CANCER: A META-ANALYSIS. Tumori. 108(4 Supplement), 92	Publikationstyp
2	D'Agostino F., Iacovelli R., et al. 2022. PARP-INHIBITORS AS FIRST-LINE THERAPY FOR METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER AFTER DOCETAXEL IN THE CASTRATION-SENSITIVE DISEASE. Tumori. 108(4 Supplement), 100	Publikationstyp
3	Strusi A., Iacovelli R., et al. 2022. CARDIOVASCULAR TOXICITY IN METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER PATIENTS TREATED WITH COMBINATIONS OF PARP-INHIBITOR AND ABIRATERONE: A META-ANALYSIS. Anticancer Research. 42(10), 5146	Publikationstyp
4	Saad F., Armstrong A.J., et al. 2022. 13570 Biomarker analysis and updated results from the Phase III PROpel trial of abiraterone (abi) and olaparib (ola) vs abi and placebo (pbo) as first-line (1L) therapy for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Annals of Oncology. 33(Supplement 7), S1160	Publikationstyp
5	Thiery-Vuillemin A., Saad F., et al. 2022. Tolerability of abiraterone (abi) combined with olaparib (ola) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Further results from the phase III PROpel trial. Journal of Clinical Oncology. 40(16 Supplement 1)	Publikationstyp
6	Hussain M.H.A., Kocherginsky M., et al. 2022. BRCAAWAY: A randomized phase 2 trial of abiraterone, olaparib, or abiraterone + olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with DNA repair defects. Journal of Clinical Oncology. 40(16 Supplement 1)	Publikationstyp
7	Francis P., Fred S., et al. 2022. PROpel: Phase III trial of olaparib and abiraterone vs placebo and abiraterone as firstline (1L) therapy for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology. 18(Supplement 1), 80	Publikationstyp
8	Saad F., Armstrong A.J., et al. 2022. PROpel: Phase III trial of olaparib (ola) and abiraterone (abi) versus placebo (pbo) and abi as first-line (1L) therapy for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Journal of Clinical Oncology. 40(6 SUPPL)	Publikationstyp

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
9	Gilboa S., Pras Y., et al. 2021. Informative censoring of surrogate end-point data in phase 3 oncology trials. <i>European Journal of Cancer</i> . 153, 190	Population
10	Sun W., Li J., Zhang Z., et al. 2021. Gastrointestinal events with PARP inhibitors in cancer patients: A meta-analysis of phase II/III randomized controlled trials. <i>Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics</i> . 46(2), 241	Population
11	Clarke N.W., Armstrong A.J., et al. 2019. PROPEL: A randomized, phase III trial evaluating the efficacy and safety of olaparib combined with abiraterone as first-line therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 37(Supplement 7)	Publikationstyp
12	Clarke N.W., Thiery-Vuillemin A., et al. 2019. Health-related quality of life (HRQoL) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated with olaparib in combination with abiraterone. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 37(Supplement 7)	Publikationstyp
13	Clarke N.W., Armstrong A.J., et al. 2019. PROPEL: A randomized phase III trial evaluating the efficacy and safety of olaparib combined with abiraterone as first-line therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). <i>European Urology, Supplements</i> . 18(1), e1824	Publikationstyp
14	Reichert Z., Carneiro B.A., et al. 2017. A randomized phase II trial of abiraterone, olaparib or abiraterone + olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair defects. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 35(15 Supplement 1)	Publikationstyp
15	Hussain MHA, Kocherginsky M, et al. 2022. BRCAAWAY: a randomized phase 2 trial of abiraterone, olaparib, or abiraterone + olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with DNA repair defects. 40(16)	Duplikat
16	Thiery-Vuillemin A, Saad F, et al. 2022. Tolerability of abiraterone (abi) combined with olaparib (ola) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): further results from the phase III PROpel trial. 40(16)	Duplikat
17	Clarke NW, Armstrong AJ, et al. 2019. PROPEL: a randomized, phase III trial evaluating the efficacy and safety of olaparib combined with abiraterone as first-line therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). 37	Duplikat
18	Carr TH, Adelman C, et al. 2021. Homologous Recombination Repair Gene Mutation Characterization by Liquid Biopsy: a Phase II Trial of Olaparib and Abiraterone in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. 13(22), 5830	Population
19	Reichert Z, Carneiro BA, et al. 2017. A randomized phase II trial of abiraterone, olaparib or abiraterone + olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair defects. 35(15)	Duplikat
20	Saad F, Armstrong AJ, et al. 2022. PROpel: phase III trial of olaparib (ola) and abiraterone (abi) versus placebo (pbo) and abi as first-line (1L) therapy for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). 40(6 SUPPL)	Duplikat

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>Clinical Trials.GOV</i>			
1	NCT01972217	AstraZeneca Merck Sharp & Dohme LLC. 2022 Okt 12. ClinicalTrials.gov: Ph II Study to Evaluate Olaparib With Abiraterone in Treating Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01972217	Population
2	NCT05171816	AstraZeneca Merck Sharp & Dohme LLC. 2022 Okt 18. ClinicalTrials.gov: Study on Olaparib Plus Abiraterone as First-line Therapy in Men With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (China Cohort). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05171816	Publikationstyp
3	NCT02987543	AstraZeneca Merck Sharp & Dohme LLC Foundation Medicine IMGI. 2022 Sep 15. ClinicalTrials.gov: Study of Olaparib (Lynparza™) Versus Enzalutamide or Abiraterone Acetate in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (PROfound Study). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987543	Intervention
4	NCT05457257	AstraZeneca Merck Sharp & Dohme LLC Foundation Medicine IMGI. 2022 Okt 24. ClinicalTrials.gov: Clinical Study to Assess the Efficacy and Safety of Olaparib in Chinese Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Failed Prior Treatment With a New Hormonal Agent and Have BRCA1/2 Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05457257	Intervention
5	NCT03568656	CellCentric Ltd.. 2022 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate CCS1477 in Advanced Tumours. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03568656	Intervention
6	NCT04399876	Dana-Farber Cancer Institute National Cancer Institute. 2022 Aug 18. ClinicalTrials.gov: Pilot Study of an Implantable Microdevice for Evaluating Drug Responses in Situ in Prostate Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04399876	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
7	NCT05167175	Hongqian Guo AstraZeneca Nanjing Chia-tai Tianqing Pharmaceutical The Affiliated Nanjing Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School. 2022 Okt 25. ClinicalTrials.gov: The Study of Olaparib Combined With Abiraterone and Prednisone in mHSPC Patients With HRR Gene Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05167175	Population
8	NCT02861573	Merck Sharp & Dohme LLC. 2022 Okt 14. ClinicalTrials.gov: Study of Pembrolizumab (MK-3475) Combination Therapies in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (MK-3475-365/KEYNOTE-365). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02861573	Intervention
9	NCT03834519	Merck Sharp & Dohme LLC. 2022 Okt 18. ClinicalTrials.gov: Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Olaparib Versus Abiraterone Acetate or Enzalutamide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) (MK-7339-010/KEYLYNK-010). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03834519	Population
10	NCT03012321	Northwestern University AstraZeneca National Cancer Institute (NCI). 2021 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: Abiraterone/Prednisone, Olaparib, or Abiraterone/Prednisone + Olaparib in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer With DNA Repair Defects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03012321	Publikationstyp
11	NCT03878524	OHSU Knight Cancer Institute Oregon Health and Science University. 2022 Jul 14. ClinicalTrials.gov: Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) PRIME Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03878524	Studientyp
12	NCT04556617	Opna-IO LLC. 2022 Okt 5. ClinicalTrials.gov: PLX2853 in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone and in Combination With Olaparib in Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04556617	Intervention
13	NCT05406999	The Affiliated Nanjing Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School. 2022 Aug 16. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Intense Endocrine Therapy for High Risk and Locally Advanced Prostate Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05406999	Population
14	NCT04748042	University of Michigan Rogel Cancer Center. 2022 Sep 22. ClinicalTrials.gov: Focal Radiation With Pulsed Systemic Therapy of Abiraterone, Androgen Deprivation Therapy (ADT), Lynparza Towards Castration Sensitive Oligometastatic Prostate Cancer (FAALCON). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04748042	Population
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
15	2016-000300-28	AstraZeneca. 2017 Feb 24. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 C.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000300-28	Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
16	2013-003520-37	AstraZeneca AB. 2014 Feb 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Phase II Study to Compare the Efficacy, Safety and Tolerability of Olaparib Versus Placebo When Given in Addition to Abiraterone Treatment.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003520-37	Population
17	2016-002312-41	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2016 Okt 22. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase Ib/II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Combination Therapies in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-365). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002312-41	Intervention
18	2018-004118-16	Merck Sharp & Dohme LLC. 2019 Apr 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized Open-label Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Olaparib Versus Abiraterone Acetate or Enzalutamide in Participants with Metastatic Castrationresistant Prostate Cancer (mCRPC).. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004118-16	Population
19	2020-002021-28	Plexxikon Inc.. 2020 Sep 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Open-Label, Parallel, Phase 1b/2a Study of PLX2853 in Combination with Abiraterone Acetate and Prednisone and Phase 1b/2a Study of PLX2853 in Combination with Olaparib in Subjects wi.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002021-28	Intervention
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
20	EUCTR2016-000300-28-DK	AstraZeneca. 2019 Jun 30. WHO ICTRP: Study of Olaparib (Lynparza™) Versus Enzalutamide or Abiraterone Acetate in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (PROfound Study). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000300-28-DK	Intervention
21	JPRN-JapicCTI-173552	AstraZeneca. 2019 Jul 22. WHO ICTRP: PROfound. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173552	Intervention
22	NCT02987543	AstraZeneca. 2022 Mrz 14. WHO ICTRP: Study of Olaparib (Lynparza™) Versus Enzalutamide or Abiraterone Acetate in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (PROfound Study). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02987543	Intervention
23	NCT01972217	AstraZeneca. 2022 Okt 17. WHO ICTRP: Ph II Study to Evaluate Olaparib With Abiraterone in Treating Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01972217	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
24	NCT05457257	AstraZeneca. 2022 Okt 31. WHO ICTRP: Clinical Study to Assess the Efficacy and Safety of Olaparib in Chinese Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Failed Prior Treatment With a New Hormonal Agent and Have BRCA1/2 Mutations. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05457257	Intervention
25	NCT05171816	AstraZeneca. 2022 Okt 31. WHO ICTRP: Study on Olaparib Plus Abiraterone as First-line Therapy in Men With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (China Cohort). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05171816	Publikationstyp
26	NCT03568656	CellCentric Ltd.. 2022 Okt 17. WHO ICTRP: Study to Evaluate CCS1477 in Advanced Tumours. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03568656	Intervention
27	NCT05167175	Hongqian G. 2022 Okt 31. WHO ICTRP: The Study of Olaparib Combined With Abiraterone and Prednisone in mHSPC Patients With HRR Gene Mutation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05167175	Population
28	NCT02335424	Merck S;Dohme LLC. 2022 Aug 29. WHO ICTRP: Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Urothelial Cancer (MK-3475-052/KEYNOTE-052). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02335424	Population
29	NCT03834519	Merck S;Dohme LLC. 2022 Okt 31. WHO ICTRP: Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Olaparib Versus Abiraterone Acetate or Enzalutamide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) (MK-7339-010/KEYLYNK-010). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03834519	Population
30	NCT03012321	Northwestern University. 2021 Mrz 16. WHO ICTRP: Abiraterone/Prednisone, Olaparib, or Abiraterone/Prednisone + Olaparib in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer With DNA Repair Defects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03012321	Publikationstyp
31	NCT03878524	OHSU Knight Cancer Institute. 2022 Jul 29. WHO ICTRP: Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) PRIME Trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03878524	Studientyp
32	NCT04556617	Opna-IO LLC. 2022 Okt 17. WHO ICTRP: PLX2853 in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone and in Combination With Olaparib in Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04556617	Intervention
33	EUCTR2020-002021-28-GB	Plexxikon Inc.. 2020 Okt 13. WHO ICTRP: A Study to Evaluate PLX2853 in Combination with Abiraterone Acetate/Prednisone and PLX2853 in Combination with Olaparib in Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002021-28-GB	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
34	NCT04748042	University of Michigan Rogel Cancer Center. 2022 Okt 3. WHO ICTRP: Focal Radiation With Pulsed Systemic Therapy of Abiraterone, Androgen Deprivation Therapy (ADT), Lynparza Towards Castration Sensitive Oligometastatic Prostate Cancer (FAALCON). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04748042	Population
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i> <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i>			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-93 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-93 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-93 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PROpel

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bestimmung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit einer Therapie mit Olaparib+Abirateronacetat im Vergleich zu Placebo+Abirateron bei genetisch unselektierten Patienten (d. h. einer "All-Comers"-Population) mit mCRPC, die zuvor weder eine Chemotherapie noch NHA für mCRPC erhalten haben.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1 (Olaparib+Abirateron : Placebo+Abirateron)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Version 2.0 des CSP (05.01.2021)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die sekundären Endpunkte TFST und TTPP wurden in der Version 2 des CSP nicht weiter als wichtigste sekundäre Endpunkte definiert. Folglich wurden diese Endpunkte auch bei der multiplen Testung entfernt. Das OS verbleibt als einziger wichtigster sekundärer Endpunkt. • Für den primären Endpunkt rPFS wurden die folgenden Subgruppenanalysen ergänzt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Metastasen (nur Knochen vs. viszeral vs. andere) ○ Docetaxel-Behandlung des mHSPC (Ja vs. Nein) ○ ECOG-PS zu Baseline (0 vs. 1) ○ Alter bei Randomisierung (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre) ○ Region (Asien vs. Europa vs. Nord- und Südamerika) ○ Abstammung (kaukasisch vs. afroamerikanisch vs. asiatisch vs. andere) ○ PSA zu Baseline (über vs. unter dem medianen Baseline-PSA-Wert über beide Behandlungsgruppen) <p>Die Subgruppenanalysen zum HRRm-Status wurden näher spezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ HRRm-Status basierend auf einem ctDNA-basierten Test (HRRm vs. nicht-HRRm vs. unbekannt)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ HRRm-Status basierend auf einem Tumorgewebetest (HRRm vs. nicht-HRRm vs. unbekannt) ○ HRRm-Status basierend auf einem Bluttest für Keimbahnmutationen (HRRm vs. nicht-HRRm vs. unbekannt) (falls Daten vorliegen) • Für den wichtigsten sekundären Endpunkt OS wurden alle oben genannten Subgruppenanalysen ergänzt. • Für den primären Endpunkt rPFS wurden acht Sensitivitätsanalysen ergänzt. • Die Bestimmung der Populationsgröße, Analysepopulationen und statistische Analysen (einschließlich der multiplen Testung) wurden an die Änderungen der sekundären Endpunkte angepasst. Außerdem wurde bei der erneuten Bestimmung der Populationsgröße die aktuelle Zahl an rekrutierten Patienten mitberücksichtigt. • Es wurde eine chinesische Studienkohorte mit 108 Patienten definiert und an den entsprechenden Stellen im CSP ergänzt. Diese Kohorte wird jedoch nicht in der globalen Analyse berücksichtigt. • Der Endpunkt Konversationsrate zirkulierender Tumorzellen wurde von den sekundären Endpunkten in die explorativen Endpunkte verschoben. • Die Definition des sekundären Endpunkts PFS2 wurde dahingehend klargestellt, dass die zweite Progression nur in Patienten erhoben werden kann, die eine nachfolgende Krebstherapie begonnen haben (gemäß EMA Leitlinie EMA/CHMP/205/95 Rev. 5). Außerdem wurden die Methoden, mit denen Prüfer:innen die Progression bewerten sollen, erläuternd ergänzt. • Der sekundäre Endpunkt Schmerzlinderung wurde entfernt. • Die explorativen Endpunkte ORR, DCR und DoR - erhoben durch RECIST 1.1-Kriterien (Weichteilgewebe) allein - wurden gelöscht, da Ergebnisse aus der Studie PROfound ergaben, dass die Ergebnisse von ORR basierend auf RECIST 1.1-Kriterien (Weichteilgewebe) und ORR basierend auf RECIST 1.1- (Weichteilgewebe) und PCWG-3-Kriterien (Knochen) vergleichbar sind. Die Erhebung der Endpunkte auf Basis von Weichteilgewebe und Knochen ist weiterhin geplant. Aus den Analysen basierend auf Weichteilgeweben ist folglich kein weiterer Erkenntnisgewinn zu erwarten. • Es wurden Maßnahmen zur Risikominimierung definiert, um den globalen Herausforderungen der COVID-19-Pandemie zu begegnen. So wurden Voraussetzungen geschaffen, um Visiten in den Studienzentren durch Remote-Besuche oder telemedizinische Besuche nach GCP zu ermöglichen. Außerdem wurde die Dosierung von Olaparib bzw. Placebo im Falle einer vermuteten oder bestätigten COVID-19-Infektion geregelt. • Es wurde ergänzt, dass in einzelnen Zentren die Studie beendet werden kann, wenn die GCP-Praktiken nicht eingehalten werden oder die Rekrutierung zu langsam

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>voranschreitet. AstraZeneca kann die Studie ebenfalls vollständig beenden, wenn Sicherheitsproblematiken erkennbar werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die Registrierung von Patienten, die beim Screening ausgeschlossen wurden, wurde das IXRS durch das RTSM (IRT) ersetzt. • Die Einschränkung, dass Patienten nur dann eine Radiotherapie erhalten können, wenn die Knochenmetastasen zu Baseline bereits vorlagen, wurde aufgehoben, damit allen Patienten ein bestmögliches Schmerzmanagement zur Verfügung steht. Darüber hinaus wurde allen Patienten die Behandlung mit Bisphosphaten und Denosumab zur Vorbeugung von SSRE bei Knochenmetastasen ermöglicht, sofern dies medizinisch angezeigt ist. • Es wurde klargestellt, dass die PRO-Erhebung vor allen anderen Erhebungen der Visite stattfinden sollen, um die Patienten nicht zu beeinflussen. • Für die sekundären Endpunkte BPI-SF - Domäne zur Schmerzintensität, BPI-SF - Domäne zur Beeinträchtigung durch Schmerzen und FACT-P wurden Analysen basierend auf einem MMRM hinzugefügt. • Für die Interimsanalysen wurde die Anzahl an benötigten rPFS-Ereignissen an die neue Studienpopulationsgröße angepasst. • Die CTCAE-Version wurde spezifiziert (von aktuelle Version auf Version 4.03). <p>Version 3.0 des CSP (14.05.2021)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Erhebung des wichtigsten sekundären Endpunktes OS wurde nun ebenfalls für den ersten Datenschnitt geplant. Entsprechend wurde der individuelle Alpha-Fehler der einzelnen Datenschnitte so angepasst, dass der gesamte Alpha-Fehler in der multiplen Testung des OS weiterhin bei 2,5% liegt. • Für das rPFS wurde der Alpha-Fehler zum ersten Datenschnitt korrigiert (von 0,013 auf 0,014). <p>Version 2.0 des SAP (31.03.2020)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurden die Änderungen aus der CSP-Version 2.0 übernommen. Diese werden hier nicht noch einmal gelistet. • Die explorativen Endpunkte ORR, DCR, DoR, PSA-Ansprechen und Zeit bis zur PSA-Progression wurden ergänzt. • Die Endpunkte Linderung von Schmerzen und Zeit bis zum Ansprechen im BPI-SF - Domäne zur Schmerzintensität wurden entfernt. • Das EFR-Analysis-Set wurde ergänzt. In der Definition des SAS wurde ergänzt, dass Patienten, die ausschließlich Abirateron eingenommen haben, unabhängig von ihrer Randomisierung im Placebo-Arm ausgewertet werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Die Erhebung des primären Endpunktes rPFS wurde spezifiziert. Unter anderem wurden die Zensierungsregeln aktualisiert. • Die Erhebung des sekundären Endpunktes TTPP wurde spezifiziert. Unter anderem wurde der Zeitraum zwischen zwei aufeinanderfolgenden Visiten, in denen eine definierte Veränderung zu Baseline beobachtet werden musste, um als TTPP-Ereignis gewertet zu werden, von drei bis vier auf zwei Wochen verkürzt. • Der Endpunkt EQ-5D-5L und seine Analysen wurden entfernt. • Die Auswertungen über die kumulative Verteilungsfunktion und die logistische Regression wurden für den Endpunkt TTPP entfernt. • Es wurden UE-Gesamtraten für zusammengefasste UE hinzugefügt. <p>Version 3.0 des SAP (15.01.2021)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurden weitere Anpassungen an die CSP-Version 2.0 vorgenommen. Diese werden hier nicht noch einmal gelistet. • Zusätzlich wurden ausschließlich Klarstellungen in Bezug auf Definitionen, Endpunkte und deren Auswertungsmethoden in dem Dokument vorgenommen. <p>Version 4.0 des SAP (10.05.2021)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurden Änderungen analog zur CSP-Version 3.0 vorgenommen. • Zusätzlich wurden die Analysen zu den Endpunkten bestätigte ORR, BoR, DoR und DCR entfernt sowie UE-Analysen zu COVID-19-bezogenen UE sowie zu zusammengefassten UE zu kardiologischen und thromboembolischen Ereignissen hinzugefügt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <p><u>Patienteninformation und Einwilligungserklärung</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fähigkeit, eine unterzeichnete Patienteninformation und Einwilligungserklärung zu erteilen, die die Einhaltung der in der Patienteninformation und Einwilligungserklärung sowie im Studienprotokoll aufgeführten Anforderungen und Einschränkungen beinhaltet. 2. Vorlage einer unterzeichneten und datierten schriftlichen Patienteninformation und Einwilligungserklärung vor allen obligatorischen, studienspezifischen Verfahren, Probenentnahmen und Analysen. 3. Für die Teilnahme an i) der optionalen explorativen genetischen Untersuchung und ii) der optionalen Biomarker-Untersuchung müssen die Patienten die folgenden Kriterien erfüllen: <ol style="list-style-type: none"> i. Vorliegen einer Patienteninformation und Einwilligungserklärung für genetische Untersuchungen vor der Probenentnahme.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ii. Vorliegen einer Patienteninformation und Einwilligungserklärung für die Biomarker-Untersuchungen vor der Probenentnahme.</p> <p>Lehnt ein Patient die Teilnahme an der optionalen explorativen genetischen Untersuchung oder der optionalen Biomarker-Untersuchung ab, entstehen dem Patienten keine Nachteile. Der Patient wird nicht von anderen Aspekten der Studie ausgeschlossen.</p> <p><u>Alter</u></p> <p>4. Die Patienten müssen zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Patienteninformation und Einwilligungserklärung ≥ 18 Jahre alt sein (bzw. ≥ 19 Jahre in Südkorea). Bei in Japan eingeschriebenen Patienten, die < 20 Jahre alt sind, sollte die schriftliche Einwilligung nach Aufklärung vom Patienten und seinem gesetzlichen Vertreter eingeholt werden.</p> <p><u>Patienten- und Krankheitsmerkmale</u></p> <p>5. Histologisch oder zytologisch bestätigtes Prostata-Adenokarzinom.</p> <p>6. Metastasen-Status definiert als mindestens eine dokumentierte metastatische Läsion in einer Knochenszintigrafie oder einer CT/MRT-Untersuchung.</p> <p>7. mCRPC-Erstlinientherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Die Patienten müssen im mCRPC-Stadium therapie-naiv sein, d. h. sie dürfen keine zytotoxische Chemotherapie, NHA oder andere systemische Behandlung (zugelassene Arzneimittel oder experimentelle Präparate) im mCRPC-Stadium erhalten haben. Eine Ausnahme bildet die ADT, wie in Einschlusskriterium 8 angegeben. – Eine Behandlung mit Antiandrogenen der ersten Generation (z. B. Bicalutamid, Nilutamid und Flutamid) vor der Randomisierung ist zulässig, es muss jedoch eine Auswaschphase von vier Wochen eingehalten werden. – Eine Docetaxel-Behandlung ist während der neo-adjuvanten/adjuvanten Behandlung von lokalisiertem Prostatakrebs und im mHSPC-Stadium zulässig, sofern während oder unmittelbar nach einer solchen Behandlung keine Anzeichen eines Versagens der Therapie oder eines Fortschreitens der Erkrankung aufgetreten sind. – Vor dem mCRPC-Stadium ist eine Behandlung mit Antiandrogenen der zweiten Generation (außer Abirateron) ohne PSA-Progression/klinische Progression/radiologische Progression während der Behandlung zulässig, sofern die Behandlung mindestens zwölf Monate vor der Randomisierung beendet wurde.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>8. Laufende ADT mit GnRH-Analogen oder bilaterale Orchiectomie mit Serumtestosteron <50 ng/dl (<2,0 nmol/l) innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung. Patienten, die bei Studienbeginn eine ADT erhalten, sollten diese während der gesamten Studie beibehalten.</p> <p>9. Kandidaten für eine Abirateron-Therapie mit dokumentierten Anzeichen einer progredienten Erkrankung. Eine progrediente Erkrankung bei Studienbeginn ist definiert als eines oder mehrere der folgenden drei Kriterien, die während der ADT aufgetreten sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> – PSA-Progression, definiert durch mindestens zwei steigende PSA-Werte mit einem Abstand von ≥1 Woche zwischen den einzelnen Bestimmungen. Der PSA-Wert beim Screening sollte ≥1 µg/l (1 ng/ml) sein (gemäß PCWG-3-Kriterien); – Progression der Erkrankung des Weichteilgewebes gemäß RECIST 1.1; – Knochenprogression, definiert durch das Auftreten von ≥2 neuen Läsionen auf einem Knochenscan (gemäß PCWG-3-Kriterien). <p>10. Die Patienten müssen eine normale Organ- und Knochenmarksfunktion aufweisen, die innerhalb von 28 Tagen vor der Verabreichung der Studienbehandlung wie unten definiert gemessen wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Hämoglobin ≥10,0 g/dl und keine Bluttransfusion in den letzten 28 Tagen. – ANC ≥1,5×10⁹/l. – Thrombozytenzahl ≥100×10⁹/l. – Gesamtbilirubin ≤1,5×ULN. Patienten mit bekannter Gilbert-Krankheit, deren Serumbilirubin ≤3×ULN ist, können eingeschlossen werden. – Kalium im Serum ≥3,5 mmol/l. – Serumalbumin ≥3,0 g/dl. – AST/ALT ≤2,5×ULN, es sei denn, es sind Lebermetastasen vorhanden; in diesem Fall müssen die Werte ≤5×ULN sein. – KrCl ≥51 ml/min, berechnet nach der Cockcroft-Gault-Gleichung für Männer oder auf der Grundlage eines 24-Stunden-Urintests: $\text{KrCl} = \frac{(140 - \text{Alter [Jahre]}) \times \text{Gewicht (kg)}}{\text{Serumkreatinin (mg/dl)} \times 72}$ <p>11. ECOG-PS von 0 oder 1, ohne Verschlechterung in den letzten zwei Wochen.</p> <p>12. Der Teilnehmer hat nach Ansicht der Prüffärzt:innen eine Lebenserwartung von mindestens sechs Monaten.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>13. Vor der Randomisierung müssen die Prüfzentren bestätigen, dass entweder eine archivierte FFPE-Tumorgewebeprobe oder eine neue, während der Screening-Periode entnommene Biopsie zur Verfügung steht, die die Mindestanforderungen der Pathologie erfüllt, um eine Subgruppenanalyse des HRRm-Status für den primären Endpunkt rPFS zu ermöglichen. Liegt vor der Randomisierung keine schriftliche Bestätigung über die Verfügbarkeit von Tumorgewebe vor, ist der Patient nicht für die Studie zugelassen.</p> <p><u>Fortpflanzung</u></p> <p>14. Die Patienten müssen während der Behandlung und für drei Monate nach der letzten Dosis Olaparib+Abirateron ein Kondom verwenden, wenn sie mit einer schwangeren Frau oder einer Frau im gebärfähigen Alter Geschlechtsverkehr haben. Partnerinnen der Patienten sollten ebenfalls eine hochwirksame Form der Empfängnisverhütung anwenden, wenn sie im gebärfähigen Alter sind. Die Patienten sollten außerdem während der gesamten Dauer der Einnahme von Olaparib und in den ersten drei Monaten nach der letzten Olaparib-Dosis kein Sperma spenden.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p><u>Gesundheitszustand</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patient mit einer weiteren bekannten, bösartigen Erkrankung, die in den letzten fünf Jahren fortgeschritten ist oder eine aktive Behandlung erfordert hat. Zu den Ausnahmen gehören Basalzellkarzinome und Plattenepithelkarzinome der Haut, die einer potenziell kurativen Therapie unterzogen wurden. 2. Patienten mit MDS/AML oder mit Merkmalen, die auf MDS/AML hindeuten. 3. Klinisch signifikante kardiovaskuläre Erkrankung, nachgewiesen durch Myokardinfarkt oder arterielle thrombotische Ereignisse (z. B. Schlaganfall) in den letzten sechs Monaten, schwere oder instabile Angina pectoris, Vorhofflimmern, andere behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz der Klassen II-IV gemäß NYHA oder eine gemessene Auswurffraktion des Herzens von <50% während des Screenings, bestimmt durch Echokardiografie oder Multigated Acquisition Scan. 4. Geplante Herzoperationen oder perkutane Koronarinterventionen. 5. Vorangegangene Revaskularisation (signifikante Koronar-, Karotis- oder periphere Arterienstenose).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> <li data-bbox="715 280 1394 427">6. Unkontrollierter Bluthochdruck (systolischer Blutdruck ≥ 160 mmHg oder diastolischer Blutdruck ≥ 95 mmHg). Patienten mit Bluthochdruck in der Vorgeschichte sind zugelassen, sofern der Blutdruck durch eine anti-hypertensive Behandlung kontrolliert wird. <li data-bbox="715 439 1394 499">7. Vorgeschichte einer unkontrollierten Hypophysen- oder Nebennierenfunktionsstörung. <li data-bbox="715 510 1394 595">8. Aktive Infektionen oder andere Erkrankungen, aufgrund derer die Anwendung von Prednison/Prednisolon kontraindiziert ist. <li data-bbox="715 607 1394 694">9. Jede chronische Erkrankung, die eine systemische Kortikosteroiddosis von mehr als 10 mg Prednison/Prednisolon pro Tag erfordert. <li data-bbox="715 705 1394 1039">10. Patienten, die aufgrund einer schweren, unkontrollierten Erkrankung, einer nicht-bösartigen systemischen Erkrankung oder einer aktiven, unkontrollierten Infektion ein hohes medizinisches Risiko haben. Beispiele sind unter anderem unkontrollierte schwere Krampfanfälle, instabile Rückenmarkskompression, Superior-Vena-Cava-Syndrom, aktive Pneumonitis, ausgedehnte interstitielle bilaterale Lungenerkrankung im hochauflösenden CT-Scan oder eine psychiatrische Störung, die das Einholen einer Patienteninformation und Einwilligungserklärung und das Befolgen der Studienverfahren verhindern. <li data-bbox="715 1050 1394 1137">11. Anhaltende Toxizitäten (CTCAE-Grad >2), die durch eine frühere Krebstherapie verursacht wurden, ausgenommen Alopezie. <li data-bbox="715 1149 1394 1236">12. Patienten mit Hirnmetastasen. Eine Untersuchung zur Bestätigung, dass keine Hirnmetastasen vorhanden sind, ist nicht erforderlich. <li data-bbox="715 1247 1394 1368">13. Patienten mit Rückenmarkskompression sind ausgeschlossen, es sei denn, sie haben eine endgültige Behandlung erhalten und es besteht eine klinisch stabile Erkrankung seit vier Wochen. <li data-bbox="715 1379 1394 1668">14. Patienten, bei denen es nicht möglich ist, sowohl Knochen- als auch Weichteilgewebeprogredienz festzustellen. Zwei Kriterien müssen erfüllt sein: <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="762 1480 1394 1568">– Ein als „Superscan“ bezeichneter Knochen-Scans, der eine intensive symmetrische Aktivität in den Knochen zeigt und <li data-bbox="762 1579 1394 1668">– keine (messbare oder nicht messbare) Weichteilgewebläsion, die gemäß RECIST beurteilt werden kann. <li data-bbox="715 1680 1394 1800">15. Patienten, die nicht in der Lage sind, oral verabreichte Medikamente zu schlucken, und Patienten mit Magen-Darm-Erkrankungen, die die Aufnahme der Studienmedikation beeinträchtigen könnten. <li data-bbox="715 1812 1394 1899">16. Patienten mit geschwächtem Immunsystem, z. B. Patienten, von denen bekannt ist, dass sie serologisch positiv sind für HIV. <li data-bbox="715 1910 1394 1975">17. Patienten mit bekannter aktiver Hepatitis-Infektion (d. h. Hepatitis B oder C).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Vor- und Begleittherapien</u></p> <p>18. Jede vorherige Behandlung mit einem PARP-Inhibitor, einschließlich Olaparib.</p> <p>19. Patienten, die innerhalb von drei Wochen vor der Studienbehandlung eine systemische Chemo- oder Strahlentherapie (außer aus palliativen Gründen) erhalten haben. Patienten, die eine palliative Strahlentherapie erhalten, müssen diese eine Woche vor der Randomisierung beenden.</p> <p>20. Jede frühere Exposition gegenüber einem CYP17 (17α-Hydroxylase/C17,20-Lyase)-Inhibitor (z. B. Abirateron, Orteronel).</p> <p>21. Gleichzeitige Anwendung von bekannten starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Telithromycin, Clarithromycin, mit Ritonavir oder Cobicistat verstärkte Proteasehemmer, Indinavir, Saquinavir, Nelfinavir, Boceprevir, Telaprevir) oder mäßigen CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ciprofloxacin, Erythromycin, Diltiazem, Fluconazol, Verapamil). Der erforderliche Washout-Zeitraum vor Beginn der Studienbehandlung beträgt zwei Wochen.</p> <p>22. Die gleichzeitige Anwendung von bekannten starken CYP3A-Induktoren (z. B. Phenobarbital, Enzalutamid, Phenytoin, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, Carbamazepin, Nevirapin oder Johanniskraut) oder mäßigen CYP3A-Induktoren (z. B. Bosentan, Efavirenz oder Modafinil). Der erforderliche Washout-Zeitraum vor Beginn der Studienbehandlung beträgt fünf Wochen für Phenobarbital und Enzalutamid und drei Wochen für andere Wirkstoffe.</p> <p>23. Größere chirurgische Eingriffe innerhalb von zwei Wochen vor Beginn der Studienbehandlung. Patienten müssen sich von den Auswirkungen einer größeren Operation erholt haben.</p> <p>24. Vorherige allogene Knochenmarktransplantation oder dUCBT.</p> <p><u>Erfahrungen mit klinischen Studien</u></p> <p>25. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einem Prüfpräparat oder Medizinprodukt innerhalb von einem Monat vor der Randomisierung.</p> <p>26. Überempfindlichkeit in der Vorgeschichte gegen Olaparib oder Abirateron, einen der Hilfsstoffe von Olaparib oder Abirateron oder auf Arzneimittel mit ähnlicher chemischer Struktur oder Klasse wie Olaparib oder Abirateron.</p> <p><u>Andere Ausschlussgründe</u></p> <p>27. Beteiligung an der Planung und/oder Durchführung der Studie (gilt sowohl für Mitarbeitende von AstraZeneca als auch von Merck und/oder Mitarbeitende am Studienort).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>28. Urteil der Prüfer:innen, dass der Patient nicht an der Studie teilnehmen sollte, wenn es unwahrscheinlich ist, dass der Patient die Verfahren, Einschränkungen und Anforderungen der Studie einhalten kann.</p> <p>29. Vorherige Randomisierung in der vorliegenden Studie.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multizentrische Studie mit 126 Studienzentren in 17 Ländern.</p> <p>Europa: Türkei (6), UK (5), Spanien (6), Italien (5), Frankreich (6), Tschechische Republik (4), Niederlande (3), Deutschland (9), Slowakei (4), Belgien (1)</p> <p>Nord- und Südamerika: Brasilien (7), USA (24), Chile (4), Kanada (10)</p> <p>Asien: Japan (18), Australien (8), Südkorea (6)</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Intervention</p> <p>300 mg Olaparib (zwei Filmtabletten à 150 mg zur oralen Einnahme) zweimal täglich im Abstand von ca. zwölf Stunden, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von insgesamt 600 mg. Zusätzlich erfolgt die Gabe von Abirateron einmal täglich mit 1.000 mg (zwei Filmtabletten à 500 mg) in Kombination mit zweimal täglich 5 mg Prednison oder Prednisolon als Filmtabletten (10 mg Tagesdosis).</p> <p>Komparator</p> <p>Placebo-Filmtabletten analog zur Olaparib-Gabe. Die Gabe von Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon erfolgt wie unter „Intervention“ angegeben.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium</p> <ul style="list-style-type: none"> rPFS, definiert als die Zeit von Randomisierung 1) bis zur radiologischen Progression, festgestellt durch die Prüfer:innen mithilfe RECIST 1.1 (Weichteilgewebe) und PCWG-3-Kriterien (Knochen) oder 2) bis zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. <p>Sekundäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> OS, definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. TFST, definiert als die Zeit von Randomisierung 1) bis zur ersten nachfolgenden Krebstherapie oder 2) bis zum Tod jeglicher Ursache. TTPP, definiert als die Zeit von Randomisierung bis zur Schmerzprogression, gemessen anhand der BPI-SF - Domäne zur Schmerzintensität (Item 3) und dem AQA-Score. Zeit bis zur Einnahme von Opiaten, definiert als die Zeit von Randomisierung bis zur ersten Einnahme von Opiaten gegen tumorbedingte Schmerzen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zu einem SSRE, definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum ersten SSRE. Ein SSRE ist definiert als Anwendung einer Strahlentherapie am Knochen zur Vorbeugung oder Linderung skelettbezogener Komplikationen, Auftreten neuer symptomatischer pathologischer Knochenbrüche (vertebral oder nicht vertebral, infolge eines minimalen oder keines Traumas), Auftreten einer radiologisch bestätigten Rückenmarkskompression oder eines tumorbedingten orthopädischen chirurgischen Eingriffs. • PFS2, definiert als die Zeit von Randomisierung bis zur zweiten Progression unter der nachfolgenden Krebstherapie festgestellt durch die Prüfarzt:innen über eine radiologische Progression, eine klinisch symptomatische Progression, PSA-Progression oder Tod. • BPI-SF: Progression in der Domäne zur Schmerzintensität, Änderung in der Domäne zur Beeinträchtigung durch Schmerzen. • FACT-P Gesamtscore, FACT-G Gesamtscore, TOI, FWB, PWB, PCS, FAPSI-6. • HRRm-Status • Plasmakonzentration im Steady-State für Olaparib, Abirateron und Δ4-Abirateron in der Teilpopulation, die den PK-Erhebungen zugestimmt hat. • Wenn ausreichende Daten verfügbar sind, werden die PK-Parameter (z. B. maximale Konzentration [$C_{\max,ss}$], Zeit bis $C_{\max,ss}$ [$t_{\max,ss}$], minimale Konzentration [$C_{\min,ss}$] und partielle Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve [AUC_{0-8}]) in der PK-Patientengruppe im Steady-State berechnet. Darüber hinaus werden die Fläche unter der Kurve im Steady-State (AUC_{ss}) und die apparente Clearance (CL_{ss}/F) für Olaparib sowie die Verhältnisse zwischen Metabolit und Ausgangsstoff für $C_{\max,ss}$, $C_{\min,ss}$ und AUC_{0-8} für Δ4-Abirateron bestimmt. Der Zeitpunkt der letzten Konzentration (t_{last}) wird ebenfalls als diagnostischer Parameter bestimmt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b der vorliegenden CONSORT-Tabelle.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Geplante Fallzahlen vor Studienbeginn (SAP Version 1.0)</p> <p>720 Patienten (1:1 Randomisierung in die beiden Behandlungsarme)</p> <p>Für die Studie sind drei Datenschnitte geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der <u>erste Datenschnitt</u> soll erfolgen, sobald 324 Ereignisse (Progression oder Tod) bei 720 Patienten für den Endpunkt rPFS aufgetreten sind (Datenreife 45%). Unter der Annahme, dass der wahre Behandlungseffekt bei einem HR von 0,68 liegt, welches einer Verlängerung des medianen rPFS von 16,5 Monaten (Placebo+Abirateron) auf 24,3 Monate (Olaparib+Abirateron) entspricht, würde sich ein statistisch signifikanter Unterschied mit einer Power von 89% ergeben. <p>Es wird davon ausgegangen, dass der Zeitraum für die Rekrutierung in die Studie ca. 18 Monate betragen wird und dass die 324 Ereignisse (Progression oder Tod) ca. 31 Monate nach der Randomisierung des ersten Patienten aufgetreten sein werden. Es sollen alle Anstrengungen unternommen werden, um den Krankheitsverlauf der Patienten unabhängig von Behandlungsabbrüchen oder versäumten Visiten weiter zu verfolgen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass etwa 20% der Patienten in der primären rPFS-Analyse zensiert werden (mögliche Gründe: fehlende Röntgenaufnahmen, klinische Progression vor einem bestätigten radiologischen Progressionsereignis und damit Einleitung einer neuen Krebstherapie). Diese Annahme wird bei der Berechnung des Stichprobenumfangs berücksichtigt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der <u>zweite Datenschnitt</u> soll stattfinden, wenn ca. 397 Ereignisse für den Endpunkt rPFS aufgetreten sind (Datenreife 55%). Mit den oben genannten Annahmen würde sich ein statistisch signifikanter Unterschied mit einer Power von 97% ergeben. Dieser Datenschnitt wird ca. 39 Monate nach der Randomisierung des ersten Patienten erwartet. • Der <u>dritte Datenschnitt</u> soll ca. 48 Monate nach der Randomisierung des ersten Patienten stattfinden, wenn eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 30 Monaten zu erwarten ist. Eine formale Auswertung des primären Endpunktes rPFS ist für diesen Zeitpunkt nicht geplant. <p>Geplante Fallzahlen nach Studienbeginn (SAP Version 4.0)</p> <p>Nachdem 796 Patienten randomisiert wurden (1:1 Randomisierung in beide Behandlungsarme), wurden die Fallzahlen neu definiert.</p> <p>Der Zeitraum für die Aufnahme der 796 Patienten in die Studie betrug ca. 16 Monate.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Für die Studie sind weiterhin drei Datenschnitte mit folgenden Änderungen geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der <u>erste Datenschnitt</u> soll erfolgen, sobald 379 Ereignisse (Progression oder Tod) bei den 796 Patienten für den Endpunkt rPFS aufgetreten sind (Datenreife 47,6%). Mit den oben genannten Annahmen zu HR und den Medianen würde sich ein statistisch signifikanter Unterschied mit einer Power von 94,1% ergeben. Dieser Datenschnitt wird ca. 31 Monate nach Randomisierung des ersten Patienten erwartet. • Der <u>zweite Datenschnitt</u> soll stattfinden, wenn ca. 453 Ereignisse im rPFS aufgetreten sind (Datenreife 56,9%). Mit den oben genannten Annahmen würde sich ein statistisch signifikanter Unterschied mit einer Power von 98,2% ergeben. Dieser Datenschnitt wird ca. 39 Monate nach Randomisierung des ersten Patienten erwartet. • Der <u>dritte Datenschnitt</u> wird ca. 48 Monate nach der Randomisierung des ersten Patienten erwartet, wenn eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 30 Monaten zu erwarten ist. Die Analyse des primären Endpunktes rPFS ist für diesen Zeitpunkt nicht geplant.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Datenschnitt 1 (Interimsanalyse) Der erste Datenschnitt für den primären Endpunkt rPFS ist für den Zeitpunkt geplant, sobald 379 Patienten eine Progression erlitten haben oder verstorben sind (ca. 31 Monate nach dem Einschluss des ersten Patienten). Das OS als wichtigster sekundärer Endpunkt wird zu diesem Datenschnitt ebenfalls erhoben.</p> <p>Datenschnitt 2 (Interimsanalyse) Der zweite Datenschnitt für den primären Endpunkt rPFS ist für den Zeitpunkt geplant, sobald 453 Patienten eine Progression erlitten haben oder verstorben sind (ca. 39 Monate nach dem Einschluss des ersten Patienten). Das OS als wichtigster sekundärer Endpunkt wird zu diesem Datenschnitt ebenfalls erhoben.</p> <p>Datenschnitt 3 (finale Analyse) Zum dritten Datenschnitt, wenn ein Minimum von 30 Monaten als Nachverfolgungszeit erreicht wird, wird das OS ein drittes Mal ausgewertet (ca. 48 Monate nach dem Einschluss des ersten Patienten). Die formale Auswertung des rPFS ist nicht mehr geplant. Nach dem dritten Datenschnitt wird die Datenbank der Studie für alle neuen Datensätze geschlossen. SUE werden bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation von AstraZeneca weiter über eine Patient Safety Datenbank erfasst.</p> <p>Therapieabbruch Ein vorzeitiger Therapieabbruch ist aufgrund folgender Gründe möglich/angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientenentscheidung • UE • Schwere Protokollverletzung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Knochenmarksbefunde, die auf MDS/AML hindeuten • Eine durch die Prüfarzt:innen bestätigte radiologische Progression der Erkrankung (RECIST 1.1- oder PCWG-3-Kriterien); Ausnahme: die Prüfarzt:innen sowie die Studienärzt:innen von AstraZeneca kommen übereinstimmend zu dem Schluss, dass der Patient von der Behandlung profitiert, vorausgesetzt, der Patient erfüllt keine der anderen Abbruchkriterien. <p>Studienabbruch</p> <p>Ein vorzeitiger Studienabbruch ist aufgrund der folgenden Gründe möglich/angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientenentscheidung • Falsche Randomisierung, d. h. der Patient trifft die Ein-/Ausschlusskriterien der Studie nicht • Lost to follow-up • Tod
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrales Randomisierungssystem mit RTSM (IRT)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierungs-codes wurden durch die Computer-Software AZRand erstellt und in die RTSM (IRT) Datenbank geladen.</p> <p>Patienten wurden stratifiziert nach „Metastasen (nur Knochen vs. viszeral vs. andere)“ und „Docetaxel-Behandlung des mHSPC (Ja vs. Nein)“.</p>
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>Sobald die Eignung eines Patienten zur Teilnahme an der Studie bestätigt wurde, sollten die Prüfarzt:innen (oder von ihnen benannte Assistent:innen) das zentrale Randomisierungszentrum des RTSM (IRT) für die Zuteilung der randomisierten Therapie kontaktieren. Die Patienten wurden dem zentralen Randomisierungszentrum anhand des E-Codes (und der Initialen des Patienten bzw. seines Geburtsdatums, sofern dies nach den örtlichen Vorschriften zulässig war) mitgeteilt.</p> <p>Wenn ein Patient aus der Studie ausschied, konnte sein Randomisierungscode nicht wiederverwendet werden.</p>
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	<p>Die Aufnahme der Patienten erfolgte in den jeweiligen Studienzentren durch die Prüfarzt:innen.</p> <p>Die Aufteilung der Patienten in den jeweiligen Studienarm erfolgte durch das RTSM (IRT).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studienmedikamente sehen identisch aus (Filmtabletten) und werden in der gleichen Verpackung angeboten, um die Verblindung der Studienmedikation zu gewährleisten.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Analysepopulationen</p> <p><u>Full Analysis Set (FAS)</u> Das FAS umfasst alle Patienten, die in die Studie randomisiert werden, und wird entsprechend der randomisierten Behandlung analysiert (ITT-Prinzip). Dieses Set wird für die Berichterstattung über Wirksamkeitsdaten und für die Zusammenfassung demografischer und grundlegender Patientenmerkmale verwendet. Alle wichtigen Abweichungen von der randomisierten Behandlung werden aufgeführt und bei der Interpretation der Wirksamkeits- und Verträglichkeitsdaten berücksichtigt.</p> <p><u>EFR Analysis Set</u> Dies ist eine Untergruppe des FAS, die Patienten umfasst, die bei Studienbeginn eine messbare Erkrankung gemäß den RECIST 1.1-Kriterien aufweisen. Für die Analysen von Endpunkten, die durch die Prüffärzt:innen erhoben werden, wird die messbare Erkrankung anhand der Bewertung der Prüffärzt:innen definiert. Für die Analysen von Endpunkten, die durch das BICR erhoben werden, wird diese anhand der BICR-Bewertung definiert.</p> <p><u>Safety Analysis Set (SAS)</u> Das SAS umfasst alle randomisierten Patienten, die eine beliebige Menge von Olaparib, Placebo oder Abirateron erhalten. Die Verträglichkeitsdaten werden anhand der erhaltenen Behandlung zusammengefasst. Wenn ein Patient mindestens eine Dosis der Olaparib-Studienbehandlung erhält, wird er für die Verträglichkeitsdaten im Olaparib-Arm ausgewertet. Wenn ein Patient, der auf Olaparib und Abirateron randomisiert wurde, Placebo und Abirateron (oder nur Abirateron) erhält, wird er im Placebo-Arm ausgewertet.</p> <p>Analyse des primären Zielkriteriums</p> <p><u>rPFS</u> Die primäre Analyse des rPFS basiert auf der Bewertung der Prüffärzt:innen. Ein zweiseitiger p-Wert wird über einen Log-Rank-Test ermittelt, der durch die Faktoren „Metastasen (nur Knochen vs. viszeral vs. andere)“ und „Docetaxel-Behandlung des mHSPC (Ja vs. Nein)“ gemäß IXRS stratifiziert wird.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Dabei muss jedes der sechs möglichen Strata mindestens fünf Ereignisse umfassen. Falls dies nicht zutrifft, wird eine präspezifizierte Pooling-Strategie angewendet. Alle Sensitivitätsanalysen und sekundären Endpunktanalysen müssen anschließend nach der gleichen Pooling-Strategie ausgewertet werden.</p> <p>Ein HR und das entsprechende 95%-KI werden unter Verwendung eines Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt, wobei der Efron-Ansatz für den Umgang mit Bindungen verwendet wird und die Stratifizierungsfaktoren als Kovariablen mit einbezogen werden. Das zweiseitige 95%-KI wird unter Verwendung der Profile-Likelihood-Methode berechnet. Die Berechnung des zweiseitigen p-Werts erfolgt mittels Log-Rank-Test. Ein HR <1 bedeutet einen positiven Effekt für Olaparib.</p> <p>Die Kaplan-Meier-Kurven des rPFS werden für jede Behandlungsgruppe mit zugehörigen Statistiken (mediane Zeit, Schätzungen der 6-, 12-, 18-, 24- und 30-Monats-rPFS-Rate) dargestellt. Eine Übersicht über die Anzahl und den Anteil an Patienten, die ein Ereignis erlitten haben, sowie die Art des Ereignisses (Progression nach RECIST 1.1, Knochen-Progression 3 oder Tod), werden ebenfalls präsentiert.</p> <p>Außerdem werden acht Sensitivitätsanalysen durchgeführt: rPFS gemäß BICR-Bewertung, Evaluation-Time Bias, Attrition Bias, Censoring Bias, eindeutige klinische Progression zusätzlich zur radiologischen Progression, Bestätigung von Knochenprogression, Zensur von Patienten mit nachfolgender Therapie oder Abbruch und Deviation Bias.</p> <p>Analyse der sekundären Zielkriterien <u>OS, TFST, TTPP, Zeit bis zur Einnahme von Opiaten, Zeit bis zu einem SSRE, PFS2</u></p> <p>Die Analysen der binären sekundären Endpunkte werden analog zur primären rPFS-Analyse durchgeführt. Alle TTE-Analysen werden gemäß der endgültigen Pooling-Strategie für die Stratifizierungsfaktoren in der Primäranalyse des rPFS durchgeführt. Analog zur rPFS-Analyse stratifizierte Analysen können bei weniger als fünf Ereignissen je Stratum nicht durchgeführt werden. Hier werden stattdessen unstratifizierte Analysen durchgeführt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>BPI-SF - Domäne zur Schmerzintensität, BPI-SF - Domäne zur Beeinträchtigung durch Schmerzen, FACT-P Gesamtscore, FACT-G Gesamtscore, TOI, FWB, PWB, PCS, FAPSI-6</u></p> <p>Die Veränderung zu Baseline wird mittels MMRM analysiert, in dem alle Post-Baselinerwerte berücksichtigt werden. Die Studienabbruchvisite und die SFU-Visite werden von der Analyse ausgeschlossen. Es wird eine REML-Schätzung verwendet. Das Modell enthält die Behandlung, die Visite und die Interaktion zwischen Behandlung und Visite als erklärende Variablen und den Baselinewert, die Interaktion zwischen Baselinewert und Visite sowie die Stratifikationsfaktoren aus der primären Pooling-Strategie als Kovariaten.</p> <p>Die Behandlung, die Visite, die Interaktion zwischen Behandlung und Visite, der Baselinewert, die Interaktion zwischen Baselinewert und Visite und die Stratifikationsfaktoren werden als feste Effekte in das Modell aufgenommen. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wird verwendet, um den Fehler innerhalb eines Patienten zu modellieren. Die Kenward-Roger-Approximation wird verwendet, um die Freiheitsgrade zu schätzen.</p> <p>Wenn das Modell mit Anpassung einer unstrukturierten Kovarianzmatrix nicht konvergiert, werden die folgenden Kovarianzstrukturen der Reihe nach ausprobiert, bis Konvergenz erreicht wird: Toeplitz mit Heterogenität, autoregressiv mit Heterogenität, Toeplitz und autoregressiv.</p> <p>Die adjustierten Mittelwertschätzungen und die entsprechenden 95%-KI werden für jede Behandlungsgruppe pro Visite dargestellt.</p> <p><u>FACT-P Gesamtscore, FACT-G Gesamtscore, TOI, FWB, PWB, PCS, FAPSI-6, SWB, EWB</u></p> <p>Der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung wird zwischen den Behandlungsarmen mittels logistischer Regression miteinander verglichen, adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren der primären Pooling-Strategie. Das Ergebnis der Analyse wird als OR zusammen mit einem 95%-KI und einem p-Wert dargestellt. Falls in beiden Armen weniger als fünf Ereignisse auftreten, wird der p-Wert mittels Fisher's Exact Test bestimmt. Ein OR >1 bedeutet einen positiven Effekt für Olaparib.</p> <p>Die Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P (FACT-P Gesamtscore, FACT-G Gesamtscore, TOI, FWB, PWB, PCS und FAPSI-6) wird analog zum Endpunkt TTPP ausgewertet. Die Verschlechterung ist in den Studienunterlagen durch präspezifizierte Schwellenwerte definiert.</p> <p><u>HRRm-Status</u></p> <p>Der HRRm-Status wird deskriptiv als Anzahl und Anteil der Patienten pro Behandlungsarm dargestellt, wobei der ctDNA-basierte Test, der Tumorgewebetest und der Bluttest für Keimbahnmutationen separat ausgewertet werden.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen</p> <p>Die folgenden Subgruppenanalysen waren für den primären Endpunkt (rPFS) sowie für den sekundären Endpunkt OS prädefiniert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metastasen (nur Knochen vs. viszeral vs. andere) • Docetaxel-Behandlung des mHSPC (Ja vs. Nein) • ECOG-PS zu Baseline (0 vs. 1) • Alter bei Randomisierung (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre) • Region (Asien vs. Europa vs. Nord- und Südamerika) • Abstammung (kaukasisch vs. afroamerikanisch vs. asiatisch vs. andere) • PSA zu Baseline (über vs. unter dem medianen Baseline-PSA-Wert über beide Behandlungsgruppen) • HRRm-Status basierend auf einem ctDNA-basierten Test (HRRm vs. nicht-HRRm vs. unbekannt) • HRRm-Status basierend auf einem Tumorgewebetest (HRRm vs. nicht-HRRm vs. unbekannt) • HRRm-Status basierend auf einem Bluttest für Keimbahnmutationen (HRRm vs. nicht-HRRm vs. unbekannt)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>1. Datenschnitt (30.07.2021)</p> <p>a) Randomisierte Patienten Olaparib+Abirateron: n=399 Placebo+Abirateron: n=397</p> <p>b) Patienten mit geplanter Studienmedikation Olaparib+Abirateron: n=398 Placebo+Abirateron: n=396</p> <p>c) Patienten, die in der Analyse berücksichtigt wurden Olaparib+Abirateron: n=399 Placebo+Abirateron: n=397</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>2. Datenschnitt (14.03.2022)</p> <p>a) Randomisierte Patienten Olaparib+Abirateron: n=399 Placebo+Abirateron: n=397</p> <p>b) Patienten mit geplanter Studienmedikation Olaparib+Abirateron: n=398 Placebo+Abirateron: n=396</p> <p>c) Patienten, die in der Analyse berücksichtigt wurden Olaparib+Abirateron: n=399 Placebo+Abirateron: n=397</p> <p>3. Datenschnitt Der dritte Datenschnitt ist noch nicht verfügbar.</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Charts
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Einschluss des ersten Patienten: 31.10.2018 Einschluss des letzten Patienten: 11.03.2020</p> <p>1. Datenschnitt: 30.07.2021 Datum des Studienberichts: 01.12.2021</p> <p>2. Datenschnitt: 14.03.2022 Datum des Studienberichts: 28.06.2022</p> <p>3. Datenschnitt: noch nicht verfügbar</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie läuft noch
<p>Datenquellen: (10, 27-29). a: nach CONSORT 2010. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

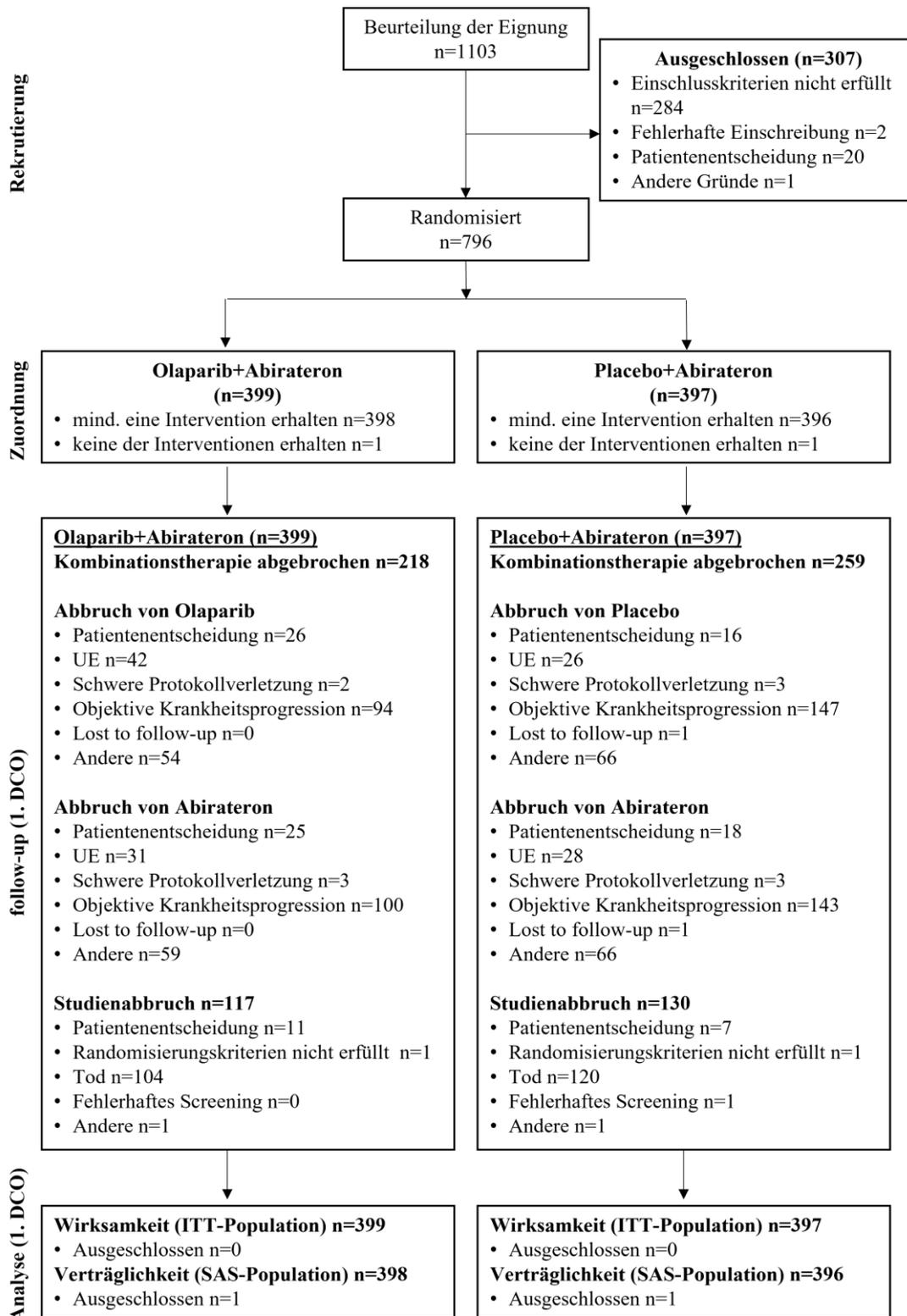


Abbildung 4-28: Patientenfluss der Studie PROpel (Datenschnitt DCO2: 14.03.2022)

Quelle: (10).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-94 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PROpel

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht	A
Statistischer Analyseplan	B
Studienprotokoll	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie PROpel handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Studie.

Quelle: A, B, C

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: A, B, C

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: A, B, C

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PROpel handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelverblindete Studie.

Quelle: A, B, C

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PROpel handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelverblindete Studie.

Quelle: A, B, C

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: A, B, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PROpel handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Studie. Die Randomisierung erfolgte mittels RTSM (IRT) im Verhältnis 1:1. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gegeben. Da es sich um eine doppelt-verblindete Studie handelt, waren sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal gegenüber der Intervention verblindet.

Es wurden keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte auf Studienebene identifiziert, die zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials führen könnten. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird daher als niedrig eingestuft.

Quelle: A, B, C

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität - Gesamtüberleben (OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt-verblindete Studie, in der Patienten, Prüfarzt:innen und das Personal am Studienzentrum gleichermaßen gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet sind.

Um die Verblindung während der Studie zu gewährleisten, sehen die Studienmedikationen Olaparib und Placebo gleich aus und werden in den gleichen Verpackungen zur Verfügung gestellt.

Quelle: A, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PROpel handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Studie. Weder die Patienten noch das Studienpersonal haben Kenntnis über die Intervention. Der Tod ist ein objektiv messbares Ereignis. Für den Endpunkt OS erfolgt eine Analyse basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Randomisierung umfasst (ITT-Prinzip), mittels a priori definierten, adäquaten statistischen Verfahren. Die Auswertung des Endpunktes erfolgt über den Zeitraum des Therapiewechsels hinaus, ein Behandlungswechsel von Patienten aus dem Placebo+Abirateron-Arm in den Olaparib+Abirateron-Arm war jedoch ausgeschlossen. Alle Ergebnisse werden ausführlich dargestellt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben als niedrig bewertet.

Quelle: A, B, C

Endpunkt: Morbidität – radiologisches progressionsfreies Überleben (rPFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt-verblindete Studie, in der Patienten, Prüfarzt:innen und das Personal am Studienzentrum gleichermaßen gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet sind.

Um die Verblindung während der Studie zu gewährleisten, sehen die Studienmedikationen Olaparib und Placebo gleich aus und werden in den gleichen Verpackungen zur Verfügung gestellt.

Quelle: A, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PROpel handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Studie. Weder die Patienten noch das Studienpersonal haben Kenntnis über die Intervention. Die Erhebung des Endpunktes erfolgt anhand objektiver Kriterien und wird durch die Prüffärzt:innen erhoben. Für den Endpunkt rPFS erfolgt eine Analyse basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Randomisierung umfasst (ITT-Prinzip), mittels a priori definierten, adäquaten statistischen Verfahren. Alle Ergebnisse werden ausführlich dargestellt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für das rPFS als niedrig bewertet.

Quelle: A, B, C

Endpunkt: Morbidität – SSRE (Zeit bis zur ersten SSRE)

- Zeit bis zur ersten SSRE:
 - Zeit bis zur ersten Strahlentherapie
 - Zeit bis zur ersten Knochenfraktur
 - Zeit bis zur ersten Rückenmarkskompression
 - Zeit bis zum ersten chirurgischen Eingriff

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt-verblindete Studie, in der Patienten, Prüfarzt:innen und das Personal am Studienzentrum gleichermaßen gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet sind.
Um die Verblindung während der Studie zu gewährleisten, sehen die Studienmedikationen Olaparib und Placebo gleich aus und werden in den gleichen Verpackungen zur Verfügung gestellt.

Quelle: A, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PROpel handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Studie. Weder die Patienten noch das Studienpersonal haben Kenntnis über die Intervention. Die Erhebung des Endpunktes erfolgt anhand objektiver Kriterien. Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten SSRE erfolgt eine Analyse basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Randomisierung umfasst (ITT-Prinzip), mittels a priori definierten, adäquaten statistischen Verfahren. Für das Nutzendossier wurden post hoc zusätzlich Analysen der Einzelkomponenten mit dem gleichen statistischen Verfahren durchgeführt. Alle Ergebnisse werden ausführlich dargestellt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für die Analysen zu SSRE als niedrig bewertet.

Quelle: A, B, C

Endpunkt: Morbidität – Zeit bis zur ersten Chemotherapie**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt-verblindete Studie, in der Patienten, Prüfarzt:innen und das Personal am Studienzentrum gleichermaßen gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet sind.

Um die Verblindung während der Studie zu gewährleisten, sehen die Studienmedikationen Olaparib und Placebo gleich aus und werden in den gleichen Verpackungen zur Verfügung gestellt.

Quelle: A, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PROpel handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Studie. Weder die Patienten noch das Studienpersonal haben Kenntnis über die Intervention. Der Beginn einer Chemotherapie ist ein objektiv messbares Ereignis. Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Chemotherapie erfolgt post hoc eine Analyse basierend auf Patienten ohne jede Chemotherapie für vorherige Krankheitsstadien ihres Prostatakarzinoms, d. h. einer Teilpopulation des FAS der Studie PROpel, mittels adäquater statistischer Verfahren. Die Auswertung des Endpunktes erfolgte über den Zeitraum des randomisierten Therapieabbruchs hinaus, ein Behandlungswechsel von Patienten aus dem Placebo+Abirateron-Arm in den Olaparib+Abirateron-Arm war jedoch ausgeschlossen. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren lagen nicht vor. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für die Zeit bis zur ersten Chemotherapie als niedrig bewertet.

Quelle: A, B, C

Endpunkt: Patientenberichtete Morbidität – BPI-SF**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt-verblindete Studie, in der Patienten, Prüffärzt:innen und das Personal am Studienzentrum gleichermaßen gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet sind.

Um die Verblindung während der Studie zu gewährleisten, sehen die Studienmedikationen Olaparib und Placebo gleich aus und werden in den gleichen Verpackungen zur Verfügung gestellt.

Quelle: A, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PROpel handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Studie. Weder die Patienten noch das Studienpersonal haben Kenntnis über die Intervention. Für den Endpunkt BPI-SF erfolgen die Analysen basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Randomisierung umfasst (ITT-Prinzip), mittels a priori definierten, adäquaten statistischen Verfahren. Es wurden, teilweise post hoc, geeignete Schwellenwerte für die Ereigniszeitanalysen definiert, um den Anforderungen des G-BA Rechnung zu tragen. Die Verblindung der Patienten war über die gesamte Erhebungsdauer gewährleistet. Alle Ergebnisse werden ausführlich dargestellt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für die Analysen zum BPI-SF als niedrig bewertet.

Quelle: A, B, C

Endpunkt: Patientenberichtete Morbidität – EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt-verblindete Studie, in der Patienten, Prüffärzt:innen und das Personal am Studienzentrum gleichermaßen gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet sind.

Um die Verblindung während der Studie zu gewährleisten, sehen die Studienmedikationen Olaparib und Placebo gleich aus und werden in den gleichen Verpackungen zur Verfügung gestellt.

Quelle: A, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PROpel handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Studie. Weder die Patienten noch das Studienpersonal haben Kenntnis über die Intervention. Für den Endpunkt EQ-5D VAS erfolgen die Analysen basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Randomisierung umfasst (ITT-Prinzip), mittels a priori definierten, adäquaten statistischen Verfahren. Post hoc wurde ein Schwellenwert von 15% der Skalenspannweite für die Ereigniszeitanalyse definiert, um den Anforderungen des G-BA Rechnung zu tragen. Die Verblindung der Patienten war über die gesamte Erhebungsdauer gewährleistet. Alle Ergebnisse werden ausführlich dargestellt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für die Analysen zur EQ-5D VAS als niedrig bewertet.

Quelle: A, B, C

Endpunkt: Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität – FACT-P**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt-verblindete Studie, in der Patienten, Prüffärzt:innen und das Personal am Studienzentrum gleichermaßen gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet sind.

Um die Verblindung während der Studie zu gewährleisten, sehen die Studienmedikationen Olaparib und Placebo gleich aus und werden in den gleichen Verpackungen zur Verfügung gestellt.

Quelle: A, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PROpel handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Studie. Weder die Patienten noch das Studienpersonal haben Kenntnis über die Intervention. Für den Endpunkt FACT-P erfolgen die Analysen basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Randomisierung umfasst (ITT-Prinzip), mittels a priori definierten, adäquaten statistischen Verfahren. Post hoc wurden Schwellenwerte von 15% der Skalenspannweite für die Ereigniszeitanalysen definiert, um den Anforderungen des G-BA Rechnung zu tragen. Die Verblindung der Patienten war über die gesamte Erhebungsdauer gewährleistet. Alle Ergebnisse werden ausführlich dargestellt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für die Analysen zum FACT-P als niedrig bewertet.

Quelle: A, B, C

Endpunkt: Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt-verblindete Studie, in der Patienten, Prüffärzt:innen und das Personal am Studienzentrum gleichermaßen gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet sind.

Um die Verblindung während der Studie zu gewährleisten, sehen die Studienmedikationen Olaparib und Placebo gleich aus und werden in den gleichen Verpackungen zur Verfügung gestellt.

Quelle: A, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PROpel handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Studie. Weder die Patienten noch das Studienpersonal haben Kenntnis über die Intervention. Für den Endpunkt UE erfolgen Analysen basierend auf dem SAS mittels adäquater statistischer Verfahren, die die unterschiedlich langen Beobachtungszeiten berücksichtigen. Alle Ergebnisse werden ausführlich dargestellt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für die Analysen zu den UE als niedrig bewertet.

Quelle: A, B, C

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

- ja:** Die Patienten waren verblindet.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

- ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.
Zulässige Gründe sind:
 - erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
 - Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
 - geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
 - Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
 - Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere Analysen und Kaplan-Meier-Plots zu den in Abschnitt 4.3.1.3 gezeigten Ergebnissen

Die weiteren Analysen und Kaplan-Meier-Plots zu den in Abschnitt 4.3.1.3 gezeigten Ergebnissen befinden sich in einem separaten Dokument zum Anhang 4-G.