

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

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

#### Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Olaparib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und / oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist <sup>b, c</sup>	patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel; unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine bestehende konventionelle ADT (operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten) fortgeführt wird. c. Der G-BA hat die vorliegende zweckmäßige Vergleichstherapie nur für solche Patienten festgelegt, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung mit Abirateron und / oder Enzalutamid progredient ist. ADT: Androgendeprivationstherapie; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; mCRPC: metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom; NHA: neue hormonelle Substanz	

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

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

## **Ergebnisse**

### ***Studienpool und Studiencharakteristika***

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

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

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

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

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

### ***Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation***

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

### ***Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie***

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

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

### ***Verzerrungspotenzial***

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

### ***Mortalität***

#### ***Gesamtüberleben***

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

### ***Morbidität***

#### ***stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)***

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

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

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

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

#### *symptomatische skelettbezogene Ereignisse*

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

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

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

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

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

#### *Auftreten einer Rückenmarkskompression*

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

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

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

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

#### *FACT-P*

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

### ***Nebenwirkungen***

#### *SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ), Abbruch wegen UEs*

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

#### *PRO-CTCAE*

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

#### *Spezifische UEs*

##### *MDS, AML und Pneumonitis (jeweils PT, UEs)*

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

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

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

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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

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

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

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

Zusammenfassend ergibt sich für erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und / oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist und für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Abirateron oder Enzalutamid patientenindividuell am besten geeignet ist, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Olaparib gegenüber einer patientenindividuellen Therapie (Abirateron oder Enzalutamid).

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

Für erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und / oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist und für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Cabazitaxel patientenindividuell am besten geeignet ist, legt der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie (Docetaxel oder Cabazitaxel) keine Daten vor, ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

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

Tabelle 3: Olaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und / oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist <sup>b, c</sup>	patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel; unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel	Patienten, für die Abirateron oder Enzalutamid patientenindividuell am besten geeignet ist: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
		Patienten, für die Docetaxel oder Cabazitaxel patientenindividuell am besten geeignet ist: Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.                      b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine bestehende konventionelle ADT (operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten) fortgeführt wird.                      c. Der G-BA hat die vorliegende zweckmäßige Vergleichstherapie nur für solche Patienten festgelegt, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung mit Abirateron und / oder Enzalutamid progredient ist.                      ADT: Androgendeprivationstherapie; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; mCRPC: metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom; NHA: neue hormonelle Substanz</p>		

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