

## **I 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 (in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.01.2023 übermittelt.

### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon (im Folgenden Olaparib + Abirateron + P) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Olaparib + Abirateron + P

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Erwachsene mit unvorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist <sup>b</sup>	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>c, d</sup>
2	Erwachsene mit vorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist <sup>b</sup>	Patientenindividuelle Therapie <sup>d, e</sup> unter Berücksichtigung der Vortherapie und des BRCA1/2-Mutationsstatus

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
 b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass eine bestehende konventionelle ADT fortgeführt wird. Unter konventioneller ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden.  
 c. Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.  
 d. Die Wirkstoffe Abirateron und Enzalutamid sind für die Anwendung bei Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf indiziert. Das zugelassene Anwendungsgebiet von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon umfasst jedoch auch Patienten mit symptomatischem Verlauf der Erkrankung. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.  
 e. Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die patientenindividuelle Therapie folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid, Olaparib. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung des genannten Kriteriums ermöglicht (Multi-Komparator-Studie).

ADT: Androgendeprivationstherapie; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; mCRPC: metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom; P: Prednison oder Prednisolon

Der G-BA hat den pU auf Basis des ursprünglich geplanten Anwendungsgebiets von Olaparib + Abirateron + P zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beraten. Die dargestellte Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA basiert aber auf dem zugelassenen Anwendungsgebiet. Abweichend vom G-BA benennt der pU eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe mit den Komparatoren Abirateron + P oder Enzalutamid als zweckmäßige Vergleichstherapie für das gesamte zugelassene Anwendungsgebiet unabhängig von der Vorbehandlung der Patienten. Damit folgt der pU der Festlegung des G-BA für Fragestellung 1, weicht aber von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für Fragestellung 2 ab.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie 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.

## **Fragestellung 1: Patienten mit unvorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist**

### ***Studienpool und Studiendesign***

Für die Nutzenbewertung zu Fragestellung 1 wird die Studie PROpel herangezogen.

Bei der Studie PROpel handelt es sich um eine doppelblinde RCT, in der Olaparib + Abirateron + P mit Placebo + Abirateron + P verglichen wird.

In die Studie wurden erwachsene Patienten mit mCRPC eingeschlossen, die in diesem Krankheitsstadium noch keine Vortherapie bekommen hatten. Die Patienten waren gemäß Einschlusskriterien Kandidaten für eine Abiraterontherapie und wiesen zu Studienbeginn eine Krankheitsprogression bei bestehender Androgendeprivationstherapie (ADT) durch medikamentöse oder chirurgische Kastration auf. Des Weiteren mussten die Patienten zu Studieneintritt einen guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1, aufweisen.

In die Studie PROpel wurden insgesamt 796 Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Olaparib + Abirateron + P (N = 399) oder Placebo + Abirateron + P (N = 397) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Vorliegen von Metastasen (nur Knochen / viszeral / andere) und Docetaxel-Vorbehandlung im mHSPC-Stadium (ja / nein).

Die Behandlung mit Olaparib + Abirateron + P und Abirateron + P erfolgte entsprechend der jeweiligen Fachinformation. Die Patienten sollten gemäß Einschlusskriterien zusätzlich zur Studienmedikation eine bestehende ADT fortsetzen. Diese war entweder eine medikamentöse Kastration mit Gonadotropin-freisetzendes-Hormon(GnRH)-Analogon oder eine chirurgische Kastration durch Entfernung beider Hoden.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur radiologisch bestätigten Krankheitsprogression, bis zu einer nicht akzeptablen Toxizität oder bis zum Therapieabbruch nach Entscheidung des Patienten.

Primärer Endpunkt der Studie ist das radiologisch bestätigte progressionsfreie Überleben (rPFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

### ***Einschränkungen der Studienpopulation***

#### ***Fehlende Indikation für eine Chemotherapie in der Studie PROpel***

Olaparib + Abirateron + P ist zugelassen für Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist. In der Studie PROpel war dies kein explizites Einschlusskriterium. Es war lediglich vorgegeben, dass eine Therapie mit Abirateron + P für die

Patienten geeignet sein soll. Es liegen keine weiteren Angaben dazu vor, anhand welcher Kriterien diese Entscheidung getroffen wurde.

Insgesamt verbleibt eine Unsicherheit, ob auch Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, für die eine Chemotherapie klinisch indiziert gewesen wäre. Vor dem Hintergrund, dass keine klaren Kriterien vorliegen, wann eine Chemotherapie klinisch indiziert ist, und unter Einbezug der verfügbaren Angaben zu Symptomatik und Vorbehandlung der eingeschlossenen Patienten wird in der vorliegenden Situation jedoch davon ausgegangen, dass dieser Anteil in einem Bereich liegt, der es zulässt, die Gesamtpopulation der Studie PROpel für die vorliegende Fragestellung heranzuziehen. In der Gesamtschau wird diese Unsicherheit bei der Aussagesicherheit berücksichtigt.

#### *Begleitbehandlung mit ADT*

Gemäß Fachinformation sowohl von Olaparib als auch Abirateron soll im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Therapie mit einem GnRH-Analogen während der Behandlung fortgeführt werden, oder die Patienten sich vorher einer bilateralen Orchiectomie unterzogen haben. Für die vorliegende Bewertung erfolgte am 02.03.2023 eine Anfrage beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, das am 14.03.2023 mitteilte, dass eine Anwendung von Olaparib + Abirateron + P oder Abirateron + P ohne eine begleitende ADT nicht zulassungskonform sei.

Gemäß Einschlusskriterien der Studie PROpel, mussten alle Patienten eine kontinuierliche Therapie mit einem GnRH-Analogen oder eine bilaterale Orchiectomie mit Serumtestosteronspiegeln  $\leq 50$  ng/dl ( $\leq 2,0$  nmol/l) innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung aufweisen. Patienten, die zu Studienbeginn eine ADT bekamen, sollten diese während der Studie fortführen. Auch im Studienprotokoll wird bei der erlaubten Begleitbehandlung beschrieben, dass eine kontinuierliche ADT mit GnRH-Agonisten / Antagonisten fortgeführt werden muss.

Diese Angaben decken sich nicht mit den in den Studienunterlagen vorliegenden Informationen zu dokumentierten Begleitbehandlungen. Dort ist lediglich dokumentiert, dass 53,9 % (54,6 % vs. 53,1 %) aller Patienten eine begleitende Therapie mit GnRH-Analoga bekommen haben, 5,0 % der Patienten eine Therapie mit Degarelix / Degarelixacetat, 0,1 % der Patienten eine Therapie mit Relugolix (jeweils GnRH-Antagonisten) und 5,7 % eine vorherige bilaterale Orchiectomie. Basierend auf dieser Dokumentation hätten insgesamt maximal 64,7 % der Patienten in der PROpel Studie eine begleitende ADT bekommen.

Insgesamt verbleibt auf Basis der vorliegenden Angaben eine Unsicherheit, ob alle Patienten die bestehende ADT entsprechend der Einschlusskriterien kontinuierlich fortgeführt haben. Diese Unsicherheit wird in der Aussagesicherheit berücksichtigt.

### *Datenschnitte*

Es werden die Ergebnisse der 2. Interimsanalyse des Datenschnitts vom 14.03.2022 herangezogen.

### ***Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit***

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie PROpel als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, myelodysplastisches Syndrom (MDS) und akute myeloische Leukämie (AML) wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten zu Schmerz (Brief Pain Inventory-Short Form [BPI-SF] Item 3 und BPI-SF Item 9a-g), zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (abgebildet durch den Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate [FACT-P]), zu symptomatischen skelettbezogenen Ereignissen, sowie zu den Nebenwirkungsendpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), schwere UEs, Pneumonitis und weitere spezifische UEs ist jeweils als hoch zu bewerten. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit eingeschränkt. Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D visuelle Analogskala [VAS]) liegen keine verwertbaren Auswertungen vor, da der Anteil an Patienten, die zu Tag 1 zensiert und damit in der Analyse nicht berücksichtigt wurden, > 30 % beträgt.

Unabhängig von den beim Verzerrungspotenzial beschriebenen Aspekten ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse aufgrund der Unsicherheiten, ob für alle Patienten der Studienpopulation eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert war und ob alle Patienten eine begleitende ADT bekommen haben, reduziert. Insgesamt können aufgrund dieser Einschränkung für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

### ***Ergebnisse***

#### *Mortalität*

#### *Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für diesen Endpunkt liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Alter vor. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Abirateron + P für Patienten < 65 Jahre im Vergleich zu Abirateron + P. Für Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Abirateron + P im Vergleich zu Abirateron + P, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

## *Morbidität*

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

Für den Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Abirateron + P im Vergleich zu Abirateron + P, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Abirateron + P im Vergleich zu Abirateron + P, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Symptomatische skelettbezogene Ereignisse*

Für den Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter vor. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Abirateron + P für Patienten  $\geq 65$  Jahre im Vergleich zu Abirateron + P. Für Patienten  $< 65$  Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Abirateron + P im Vergleich zu Abirateron + P, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

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

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben anhand der VAS des EQ-5D, liegen keine verwertbaren Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Abirateron + P im Vergleich zu Abirateron + P, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

### *FACT-P*

Für den FACT-P Gesamtscore liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Metastasen zu Studienbeginn vor. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Olaparib + Abirateron + P für Patienten, die ausschließlich Knochenmetastasen aufweisen, im Vergleich zu Abirateron + P. Für Patienten mit viszeralen und anderen Metastasen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Abirateron + P im Vergleich zu Abirateron + P.

### *Nebenwirkungen*

#### *SUEs, schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad $\geq 3$ ), Abbruch wegen UEs*

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Olaparib + Abirateron + P. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Olaparib + Abirateron + P im Vergleich zu Abirateron + P.

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib + Abirateron + P. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Metastasen zu Studienbeginn vor. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Olaparib + Abirateron + P für Patienten mit viszeralen und anderen Metastasen im Vergleich zu Abirateron + P. Für Patienten, die ausschließlich Knochenmetastasen aufweisen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Olaparib + Abirateron + P im Vergleich zu Abirateron + P, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

#### *MDS, AML und Pneumonitis*

Für die Endpunkte MDS, AML (jeweils PT, UEs) trat 1 bzw. kein Ereignis auf. Für die Endpunkte MDS (PT, UEs) und Pneumonitis (UE) liegen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Olaparib + Abirateron + P im Vergleich zu Abirateron + P, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### *Diarrhö, Übelkeit, Appetit vermindert (jeweils bevorzugter Begriff [PT], UEs)*

Für die Endpunkte Diarrhö, Übelkeit und verminderter Appetit (jeweils PT, UEs) zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Olaparib + Abirateron + P. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Olaparib + Abirateron + P im Vergleich zu Abirateron + P.

#### *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Systemorganklasse [SOC], SUEs)*

Für den Endpunkt Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib + Abirateron + P. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Olaparib + Abirateron + P im Vergleich zu Abirateron + P.

### Lungenembolie, Anämie (jeweils PT, schwere UEs)

Für die Endpunkte Lungenembolie und Anämie (jeweils PT, schwere UEs) zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Olaparib + Abirateron + P. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Olaparib + Abirateron + P im Vergleich zu Abirateron + P.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Fragestellung 1)**

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

In der Gesamtschau zeigen sich positive und negative Effekte von Olaparib + Abirateron + P im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Merkmale Alter und Metastasen stellen für verschiedene Endpunkte Effektmodifikatoren dar. Aufgrund der Effektmodifikation beim Gesamtüberleben durch das Merkmal Alter werden im Folgenden die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Olaparib + Abirateron + P im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Alter getrennt abgeleitet:

#### *Patienten < 65 Jahre*

Für Patienten < 65 Jahre zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen am FACT-P, lässt sich keine Aussage zu Patienten < 65 Jahren ableiten, da für diesen Endpunkt in Abhängigkeit vom Ort der Metastasierung zu Studienbeginn positive oder negative Effekte vorliegen, es aber keine Angaben dazu gibt, wie sich diese Vor- bzw. Nachteile innerhalb der Subgruppe der < 65-Jährigen zeigen.

Demgegenüber steht eine Reihe negativer Effekte der Kategorie Nebenwirkungen unterschiedlicher Schweregradkategorien und mit unterschiedlichem, teilweise erheblichem Ausmaß. Insgesamt wird nicht davon ausgegangen, dass diese negativen Effekte den beträchtlichen Überlebensvorteil der Patienten < 65 Jahre gänzlich infrage stellen. Insgesamt wird daher für Patienten < 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet.

#### *Patienten ≥ 65 Jahre*

Für Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. Für den kombinierten Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse zeigt sich für diese Patientengruppe ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen am FACT-P, lässt sich keine Aussage zu Patienten ≥ 65 Jahren ableiten, da für diesen Endpunkt in Abhängigkeit vom



Ort der Metastasierung zu Studienbeginn positive oder negative Effekte vorliegen, es aber keine Angaben dazu gibt, wie sich diese Vor- bzw. Nachteil innerhalb der Subgruppe der  $\geq 65$ -Jährigen zeigen.

Demgegenüber steht eine Reihe negativer Effekte der Kategorie Nebenwirkungen unterschiedlicher Schweregradkategorien und mit unterschiedlichem, teilweise erheblichem Ausmaß. In der Gesamtschau überwiegen für Patienten  $\geq 65$  Jahre die negativen Effekte. Dem einzigen positiven Effekt geringen Ausmaßes für den Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse, der vor allem durch die Komponente Strahlentherapie zur Vermeidung oder Linderung skelettaler Symptome bestimmt wird, stehen negative Effekte bei schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen gegenüber: Neben negativen Effekten bei den Gesamtraten der SUEs und der Abbrüche wegen UEs mit geringem Ausmaß, zeigen sich negative Effekte erheblichen Ausmaßes bei schweren Lungenembolien wie auch schweren Anämien. Insgesamt wird für Patienten  $\geq 65$  Jahre ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen abgeleitet.

### *Zusammenfassung*

Zusammenfassend gibt es für Patienten  $< 65$  Jahre mit unvorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Olaparib + Abirateron + P gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patienten  $\geq 65$  Jahre ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Es liegen nur Daten für Patienten vor, für die Abirateron + P gemäß Therapie nach ärztlicher Maßgabe eine geeignete Therapieoption darstellt. Für Patienten, für die nach ärztlicher Maßgabe Enzalutamid eine geeignete Therapieoption darstellt, liegen keine Daten vor.

### **Fragestellung 2: Patienten mit vorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist**

#### ***Studienpool***

Für Fragestellung 2 legt der pU keine Daten vor.

#### ***Unvollständigkeit des Dossiers für Fragestellung 2***

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit wurde die potenziell relevante Studie 8 identifiziert. Die vom pU gesponserte Studie 8 untersucht Olaparib + Abirateron + P im Vergleich zu Placebo + Abirateron + P bei Patienten mit vorbehandeltem mCRPC. Die Studie wurde im Rahmen der Zulassung durch die European Medicines Agency (EMA) supportiv herangezogen.

Der pU nennt die Studie weder in der Studienliste zu Olaparib + Abirateron + P noch legt er Studienprotokoll oder -bericht oder andere Unterlagen zur Studie 8 vor. Eine Begründung, warum der pU diese Studie nicht berücksichtigt liegt nicht vor.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Da es sich um eine Studie des pU im zugelassenen Anwendungsgebiet handelt, wäre es erforderlich, dass der pU diese Studie sowohl in der Studienliste zu Olaparib + Abirateron + P in Modul 4 A aufführt als auch die entsprechenden Unterlagen (Studienprotokoll, Studienbericht usw.) vorlegt. Für die vorliegende Fragestellung ist das Dossier somit unvollständig. Davon unabhängig lässt sich aufgrund der unvollständigen Unterlagen nicht abschließend klären, ob die Studie 8 relevant oder aufgrund fehlender Umsetzung der Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung ungeeignet ist.

### ***Relevanz der Studie 8 für die Nutzenbewertung***

Bei der Studie 8 handelt es sich um eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Olaparib + Abirateron + P mit Placebo + Abirateron + P bei Patienten mit vorbehandeltem mCRPC. Hierbei handelt es sich um Patienten innerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets von Olaparib + Abirateron + P sowie der hier vorliegenden Fragestellung. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für Fragestellung 2 ist eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (BRCA)1/2-Mutationsstatus. Als geeignete Komparatoren wurden Abirateron + P, Enzalutamid oder Olaparib festgelegt. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung des genannten Kriteriums ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Bei der Studie 8 handelt es sich hingegen nicht um eine Multi-Komparator-Studie, sondern um einen Vergleich gegenüber einer Behandlung mit Abirateron + P. Es lässt sich aus den vorliegenden Informationen jedoch nicht beurteilen, ob die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie 8 umgesetzt ist oder ggf. nur für eine Teilpopulation umgesetzt ist. Insgesamt bleibt die Relevanz der Studie 8 für Fragestellung 2 somit unklar.

### ***Ergebnisse***

Der pU legt in seinem Dossier für Patienten mit vorbehandeltem mCRPC keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib + Abirateron + P gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Abirateron + P gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Fragestellung nicht belegt.

**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Fragestellung 2)**

Der pU legt in seinem Dossier für Patienten mit vorbehandeltem mCRPC keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib + Abirateron + P gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen von Olaparib + Abirateron + P gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für Fragestellung 2 nicht belegt.

**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung**

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Olaparib + Abirateron + P.

Tabelle 3: Olaparib + Abirateron + P – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit unvorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist <sup>b</sup>	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>c</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patienten &lt; 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen<sup>d, e</sup></li> <li>▪ Patienten ≥ 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen<sup>d, e</sup></li> </ul>
2	Erwachsene mit vorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist <sup>b</sup>	patientenindividuelle Therapie <sup>f</sup> unter Berücksichtigung der Vortherapie und des BRCA1/2-Mutationsstatus	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
 b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass eine bestehende konventionelle ADT fortgeführt wird. Unter konventioneller ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden.  
 c. Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid.  
 d. In der Studie PROpel wurde Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon als Komparator eingesetzt. Für Patienten, für die nach ärztlicher Maßgabe Enzalutamid eine geeignete Therapieoption darstellt, liegen keine Daten vor.  
 e. In die Studie PROpel wurden nur Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.  
 f. Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die patientenindividuelle Therapie folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid, Olaparib.

ADT: Androgendeprivationstherapie; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; mCRPC: metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom; P: Prednison oder Prednisolon

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