

# **Olaparib (Prostatakarzinom)**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V



**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A23-03

Version: 1.0

Stand: 12.04.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1537

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Olaparib (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

16.01.2023

## **Interne Projektnummer**

A23-03

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Jochem Potenberg, Ev. Waldkrankenhaus, Berlin

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Barbara Spix
- Christiane Balg
- Katharina Hirsch
- Simone Johner
- Marco Knelangen
- Christopher Kunigkeit
- Katrin Nink
- Sabine Ostlender

### **Schlagwörter**

Olaparib, Abirateronacetat, Prednison, Prednisolon, Prostata-Tumoren – Kastrationsresistente, Nutzenbewertung, NCT03732820

### **Keywords**

Olaparib, Abiraterone Acetate, Prednisone, Prednisolone, Prostatic Neoplasms – Castration-Resistant, Benefit Assessment, NCT03732820

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	<b>Hintergrund..... 1</b>
<b>1.1</b>	<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet ..... 1</b>
<b>1.2</b>	<b>Verlauf des Projekts ..... 1</b>
<b>1.3</b>	<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung ..... 2</b>
<b>1.4</b>	<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2</b>
<b>2</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) ..... 3</b>
<b>Teil I:</b>	<b>Nutzenbewertung ..... I.1</b>
<b>Teil II:</b>	<b>Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie ..... II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Olaparib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Olaparib wird angewendet in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.

### **1.2 Verlauf des Projekts**

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.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Teil II – Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer



Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis .....	I.4
I Abbildungsverzeichnis .....	I.6
I Abkürzungsverzeichnis .....	I.9
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....	I.10
I 2 Fragestellung.....	I.21
I 3 Fragestellung 1: Patienten mit unvorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.....	I.23
I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.23
I 3.1.1 Eingeschlossene Studie.....	I.23
I 3.1.2 Studiencharakteristika.....	I.24
I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.39
I 3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	I.39
I 3.2.2 Verzerrungspotenzial.....	I.42
I 3.2.3 Ergebnisse.....	I.45
I 3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....	I.51
I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.56
I 3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.56
I 3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	I.60
I 4 Fragestellung 2: Patienten mit vorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.....	I.64
I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.64
I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.65
I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.65
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung.....	I.67
I 6 Literatur.....	I.68
I Anhang A Suchstrategien.....	I.70
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven.....	I.71
I Anhang B.1 Mortalität.....	I.71
I Anhang B.2 Morbidität.....	I.73
I Anhang B.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	I.76
I Anhang B.4 Nebenwirkungen .....	I.78
I Anhang B.4.1 spezifische UEs .....	I.81

<b>I Anhang C</b>	<b>Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....</b>	<b>I.85</b>
<b>I Anhang D</b>	<b>Eigene Berechnungen .....</b>	<b>I.95</b>
<b>I Anhang E</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>I.96</b>

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Olaparib + Abirateron + P.....	I.11
Tabelle 3: Olaparib + Abirateron + P – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.20
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Olaparib + Abirateron + P.....	I.21
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P.....	I.24
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P.....	I.25
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P.....	I.27
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P.....	I.32
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P.....	I.33
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P.....	I.36
Tabelle 11: Angaben zu Folgetherapien ( $\geq 2\%$ der Patienten in $\geq 1$ Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P.....	I.38
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P.....	I.39
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P .....	I.41
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P.....	I.43
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P.....	I.46
Tabelle 16: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P.....	I.52
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P .....	I.57
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Olaparib + Abirateron + P im Vergleich zu Abirateron + P.....	I.61
Tabelle 19: Olaparib + Abirateron + P – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.67

Tabelle 20: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P ..... I.86

Tabelle 21: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P ..... I.90

Tabelle 22: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P ..... I.91

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P ..... I.92

## I **Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022).....	I.71
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben bei Patienten < 65 Jahre – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022).....	I.71
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben bei Patienten ≥ 65 Jahre – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022).....	I.72
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022).....	I.73
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzintensität (BPI-SF Items 3-6) (ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022).....	I.73
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Items 9a-g) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022).....	I.74
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022).....	I.74
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse bei Patienten < 65 Jahre – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022).....	I.75
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse bei Patienten ≥ 65 Jahre – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022).....	I.75
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt FACT-P Gesamtscore – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022).....	I.76
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt FACT-P Gesamtscore bei Patienten mit Knochenmetastasen (nur Knochen) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022).....	I.76
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt FACT-P Gesamtscore bei Patienten mit viszeralen Metastasen – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022).....	I.77

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt FACT-P Gesamtscore bei Patienten mit anderen Metastasen – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022) .....	I.77
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022) .....	I.78
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022) .....	I.78
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs bei Patienten mit Knochenmetastasen (nur Knochen) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022).....	I.79
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs bei Patienten mit viszerale Metastasen – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022) .....	I.79
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs bei Patienten mit anderen Metastasen – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022).....	I.80
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022) .....	I.80
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Pneumonitis (UEs) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022) .....	I.81
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (PT, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022) .....	I.81
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit (PT, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022) .....	I.82
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetit vermindert (PT, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022) .....	I.82
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022).....	I.83
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Lungenembolie (PT, schwere UEs) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022) .....	I.83



Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Anämie (PT, schwere UEs) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022) ..... I.84

Abbildung 27: Eigene Berechnung zur Zusammenfassung der Subgruppen der Patienten mit viszerale Metastasen und anderen Metastasen für den Endpunkt FACT-P Gesamtscore ..... I.95

Abbildung 28: Eigene Berechnung zur Zusammenfassung der Subgruppen der Patienten mit viszerale Metastasen und anderen Metastasen für den Endpunkt schwere UEs .. I.95

## I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADT	Androgendeprivationstherapie
AML	akute myeloische Leukämie
BPI-SF	Brief Pain Inventory-Short Form
BRCA	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostata
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GnRH	Gonadotropin freisetzendes Hormon
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
mCRPC	metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
MDS	myelodysplastisches Syndrom
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
mHSPC	metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom
PCWG-3	Prostate Cancer Working Group-3
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
rPFS	radiologisch bestätigtes progressionsfreies Überleben
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
UE	unerwünschtes Ereignis
UESI	unerwünschtes Ereignis von spezifischem Interesse
VAS	visuelle Analogskala

## **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 vermindertes 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.

## 1.2 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 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: 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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### **I 3 Fragestellung 1: Patienten mit unvorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist**

#### **I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Olaparib + Abirateron + P (Stand zum 15.11.2022)
- bibliografische Recherche zu Olaparib + Abirateron + P (letzte Suche am 15.11.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Olaparib + Abirateron + P (letzte Suche am 17.11.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Olaparib + Abirateron + P (letzte Suche am 15.11.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Olaparib + Abirateron + P (letzte Suche am 30.01.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

##### **I 3.1.1 Eingeschlossene Studie**

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.



Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>c</sup> (ja / nein [Zitat])
D081SC00001 (PROpel <sup>d</sup> )	ja	ja	nein	ja [2,3]	ja [4,5]	ja [6,7]
<p>a. Studie, für die der pU Sponsor war                      b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse                      c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen                      d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.                      G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; P: Prednison oder Prednisolon; pU: pharmazeutischer Unternehmer;                      RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Für die Nutzenbewertung zu Fragestellung 1 wird die Studie PROpel herangezogen. Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein, der diesen jedoch zur Bewertung des gesamten zugelassenen Anwendungsgebietes von Olaparib + Abirateron + P heranzieht.

### I 3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
PROpel	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patienten mit mCRPC <sup>b</sup> , ohne Vortherapie im mCRPC-Stadium und einem ECOG-PS ≤ 1	<u>globale Kohorte<sup>c</sup></u> : Olaparib + Abirateron + P (N = 399) <sup>d</sup> Placebo + Abirateron + P (N = 397) <sup>d</sup>	Screening: 28 Tage  Behandlung: bis zur radiologisch bestätigten Krankheitsprogression <sup>e</sup> , nicht akzeptabler Toxizität oder Therapieabbruch nach Entscheidung des Patienten  Beobachtung <sup>f</sup> : endpunktspezifisch, maximal bis Tod oder Studienende	126 Zentren in Australien, Belgien, Brasilien, Chile, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Slowakei, Spanien, Südkorea, Tschechische Republik, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich  10/2018–laufend  Datenschnitte: ▪ 1. DS: 30.07.2021 <sup>g</sup> ▪ 2. DS: 14.03.2022 <sup>h</sup>	primär: rPFS (gemäß Prüferin / Prüfer) sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Histologisch oder zytologisch bestätigt, Nachweis einer radiologischen Progression bei bestehender ADT oder nach chirurgischer Kastration sowie Serumtestosteronspiegel &lt; 50 ng/dl (&lt; 2,0 nmol/l) ≤ 28 Tage vor Randomisierung. Metastasen-Status definiert als ≥ 1 dokumentierte metastatische Läsion in einer Knochenszintigrafie oder einer CT / MRT-Untersuchung; Patienten mit Hirnmetastasen durften nicht in die Studie eingeschlossen werden.</p> <p>c. Gemäß Änderung des Studienprotokolls vom 05.01.2021 wurde eine chinesische Kohorte ergänzt, die ca. 108 Patienten einschließen soll. Zu dieser Kohorte liegen zum Zeitpunkt der vorliegenden Nutzenbewertung keine Auswertungen vor.</p> <p>d. jeweils 1 Patient im Interventions- und Vergleichsarm erhielt keine Behandlung</p> <p>e. beurteilt durch die Prüfarztin / den Prüfarzt (für das Weichteilgewebe gemäß RECIST 1.1-Kriterien, für metastatische Knochenläsionen gemäß PCWG-3-Kriterien); eine Weiterbehandlung war allerdings erlaubt, wenn die Prüfarztin / der Prüfarzt und der Studienleiter übereinstimmend zu dem Urteil kamen, dass der Patient von der Weiterbehandlung profitiert</p> <p>f. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>g. Interimsanalyse für rPFS und Gesamtüberleben (geplant nach 379 Ereignissen [Progression oder Tod])</p> <p>h. 2. Interimsanalyse für Gesamtüberleben und finale Analyse für rPFS (geplant nach 453 Ereignissen [Progression oder Tod])</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; CT: Computertomografie; DS: Datenschnitt; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; MRT: Magnetresonanztomografie; N: Anzahl randomisierter Patienten; P: Prednison oder Prednisolon; PCWG-3: Prostate Cancer Working Group Version 3; PSA: Prostata-spezifisches Antigen; rPFS: radiologisches progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST 1.1: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors Version 1.1; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
PROpel	Olaparib 600 mg/Tag (2-mal 300 mg), oral + Abirateron 1000 mg/Tag, oral + Prednison oder Prednisolon 10 mg/Tag (2-mal 5 mg), oral	Placebo, oral + Abirateron 1000 mg/Tag, oral + Prednison oder Prednisolon 10 mg/Tag (2-mal 5 mg), oral
	<p>Dosisanpassungen                      Olaparib:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bei Toxizität 2 Dosisreduktionen in 50 mg-Schritten erlaubt (250 mg 2-mal täglich und anschließend 200 mg 2-mal täglich)</li> <li>▪ bei moderater Nierenfunktionsstörung Dosisreduktion auf 200 mg 2-mal täglich</li> <li>▪ bei gleichzeitiger Einnahme von starken CYP3A-Inhibitoren Dosisreduktion auf 100 mg 2-mal täglich, bei moderaten CYP3A-Inhibitoren auf 150 mg 2-mal täglich</li> </ul> <p>Abirateron, Prednison und Prednisolon: bei Toxizität Dosisreduktionen gemäß Fachinformation erlaubt</p> <p><b>Vorbehandlung</b>  <u>erforderlich</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ADT mit GnRH-Analagon<sup>a</sup> oder bilaterale Orchiektomie mit Serumtestosteron &lt; 50 ng/dl (&lt; 2,0 nmol/l) ≤ 28 Tage vor der Randomisierung</li> </ul> <p><u>erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antiandrogene der ersten Generation bis ≥ 4 Wochen vor Randomisierung</li> <li>▪ Antiandrogene der zweiten Generation (Ausnahme: Abirateron) vor dem mCRPC-Stadium ≥ 12 Monate vor Randomisierung<sup>b</sup></li> <li>▪ Docetaxel während eines lokalisierten bzw. des mHSPC Stadiums<sup>b</sup></li> </ul> <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vorbehandlung im mCRPC-Stadium</li> <li>▪ jegliche Therapie mit PARP-Inhibitoren (einschließlich Olaparib)</li> <li>▪ systemische Chemo- oder Strahlentherapie<sup>c</sup> ≤ 3 Wochen vor Start der Studienmedikation</li> <li>▪ jede Exposition gegenüber einem CYP17-Inhibitor (z. B. Abirateron)</li> </ul> <p><b>Begleitbehandlung</b>  <u>erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ palliative Strahlentherapie zur Behandlung von Knochenmetastasen<sup>d</sup></li> <li>▪ Bisphosphonate oder Denosumab zur Vorbeugung von skelettbezogenen Ereignissen bei Knochenmetastasen</li> </ul> <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ andere Krebstherapien: Chemotherapie, Immuntherapie, Biologika, andere neue Therapien (Ausnahme: GnRH-Analoga)</li> <li>▪ starke oder mäßige CYP3A-Inhibitoren und -Induktoren</li> </ul>	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	a. Patienten mit einer ADT bei Studienbeginn sollten diese während der Studie fortführen. b. sofern unter und unmittelbar nach Therapie keine Progression aufgetreten ist c. Ausnahme: palliative Strahlentherapie, wenn diese 1 Woche vor Randomisierung beendet war. d. Hierfür musste die Therapie mit Olaparib $\geq 3$ Tage vorher abgesetzt werden; eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Olaparib sollte $\leq 4$ Wochen nach der Strahlentherapie erfolgen, sofern sich das Knochenmark von der Bestrahlung erholt hatte.	
ADT: Androgendeprivationstherapie; CYP3A: Cytochrom P450 3A; CYP17: 17 $\alpha$ Hydroxylase; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; P: Prednison oder Prednisolon; PARP: Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

### Studiendesign

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). Mit dem 1. Protokoll-Amendment (05.01.2021) der Studie PROpel wurde eine chinesische Kohorte ergänzt, die 108 Patienten einschließen soll. Da zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung für diese Kohorte noch keine Ergebnisse vorliegen, wurde diese Kohorte bei der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Die Behandlung mit Olaparib + Abirateron + P und Abirateron + P erfolgte entsprechend der jeweiligen Fachinformation [8,9]. Die Patienten sollten gemäß Einschlusskriterien zusätzlich zur Studienmedikation eine bestehende ADT fortsetzen. Diese war entweder eine medikamentöse Kastration mit GnRH-Analogen oder eine chirurgische Kastration durch Entfernung beider Hoden.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur radiologisch bestätigten Krankheitsprogression gemäß Prüferärztin / Prüferarzt anhand Response-Evaluation-Criteria-In-Solid-Tumors(RECIST)-Kriterien Version 1.1 für das Weichteilgewebe bzw. Prostate-Cancer-Working-Group-3(PCWG-3)-Kriterien für metastatische Knochenläsionen, bis zu einer nicht akzeptablen Toxizität oder bis zum Therapieabbruch nach Entscheidung des Patienten. Eine Weiterbehandlung mit Olaparib + Abirateron + P war erlaubt, wenn die Prüferärztin / der Prüferarzt sowie die Studienärztin / der Studienarzt übereinstimmten, dass der Patient von der Weiterbehandlung profitiert.

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. Gemäß S3-Leitlinie ist die Behandlungsfähigkeit für eine Chemotherapie keine eindeutig definierte Variable [10]. Kriterien, die für diese Abschätzung herangezogen werden können, sind der Gesundheitszustand des Patienten, Vortherapien und das Ansprechen darauf, die Symptomatik und der Wille des Patienten. Ob die Voraussetzungen für eine Chemotherapie erfüllt sind, ist patientenindividuell zu entscheiden [10].

Aus den Einschlusskriterien der Studie lässt sich nicht eindeutig entnehmen, ob für alle Patienten der Studienpopulation PROpel die Zulassungsbeschränkung „Chemotherapie klinisch nicht indiziert“ erfüllt ist. Die europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency [EMA]) diskutiert im European Public Assessment Report (EPAR), ob insbesondere für die Gruppe der symptomatischen Patienten und / oder mit viszerale Metastasen, die keine Docetaxel-Vortherapie im mHSPC erhalten haben (23 % der Studienpopulation der PROpel Studie), eine Chemotherapie die bessere Therapieoption auf der Vergleichsseite darstellen könnte als Abirateron. Die EMA beschränkt dahingehend die Zulassung für Olaparib + Abirateron + P auf Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, ohne dies weiter zu konkretisieren. Vielmehr beschreibt die EMA, dass dies unabhängig von der Symptomatik sowie einer Vorbehandlung mit Docetaxel gilt.

Der pU äußert sich hierzu nicht. Die von ihm in Modul 4 A ergänzend vorgelegten Analysen zu einer Teilpopulation von asymptomatischen / mild symptomatischen Patienten (definiert als

Brief Pain Inventory-Short Form [BPI-SF] Frage 3, schlimmster Schmerz < 4 und keine Einnahme von Opiaten), begründet er mit dem Stellenwert der Symptomatik in Leitlinienempfehlungen, der klinischen Praxis sowie der spezifischen Zulassung von Abirateron. Allerdings bildet die vom pU vorgelegte Teilpopulation das zugelassene Anwendungsgebiet nicht adäquat ab, da die Zulassung für Olaparib + Abirateron + P explizit nicht nur auf asymptomatische / mild symptomatische Patienten beschränkt ist, sondern etwa auch symptomatische Patienten einschließt, für die eine Chemotherapie nicht geeignet ist [7]. Entsprechend beschreibt auch der G-BA bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, dass das zugelassene Anwendungsgebiet von Olaparib + Abirateron + P auch symptomatische Patienten umfasst.

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 (siehe Abschnitt I 3.2.2).

### ***Begleitbehandlung mit ADT***

Gemäß Fachinformation sowohl von Olaparib als auch Abirateron [8,9] soll im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Therapie mit einem GnRH-Analagon während der Behandlung fortgeführt werden, oder die Patienten sich vorher einer bilateralen Orchiektomie 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-Analagon oder eine bilaterale Orchiektomie 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. Auch der pU gibt in Modul 4 A an, dass eine konventionelle ADT in beiden Studienarmen als Hintergrundtherapie bzw. begleitend durchgeführt wurde, allerdings ohne dies mit konkreten Angaben zur während der Studie eingesetzten ADT zu belegen.

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 Orchiektomie [2]. Basierend auf dieser Dokumentation hätten insgesamt maximal 64,7 % der Patienten in der PROpel Studie eine begleitende ADT bekommen.

Das Einschlusskriterium der Studie lässt sich daher nicht vollständig aus der Dokumentation der Begleittherapien nachvollziehen. Gleichzeitig sind in den Studienunterlagen aber keine Protokollverletzungen zu diesem Einschlusskriterium dokumentiert. 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 (siehe Abschnitt I 3.2.2).

### **Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie PROpel**

Der G-BA benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie für Fragestellung 1 eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Abirateron + P oder Enzalutamid. Der G-BA weist darauf hin, dass der Zusatznutzen gegenüber einer der genannten Komparatoren im Rahmen einer Single-Komparator-Studie nachgewiesen werden kann.

In der vom pU vorgelegten Studie PROpel wurde Abirateron + P als Komparator eingesetzt. Ein Vergleich gegenüber Enzalutamid liegt nicht vor. Die Studie ist somit ausschließlich dazu geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Olaparib + Abirateron + P für die Patienten zu treffen, für welche Abirateron + P eine geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt.

### **Datenschnitte**

Für die Studie PROpel liegen 2 a priori geplante Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt vom 30.07.2021: Interimsanalyse für rPFS und Gesamtüberleben (geplant nach ca. 379 rPFS-Ereignissen [Progression oder Tod])
- 2. Datenschnitt vom 14.03.2022: 2. Interimsanalyse für Gesamtüberleben und finale Analyse für rPFS (geplant nach ca. 453 rPFS-Ereignissen [Progression oder Tod])

Ein 3. Datenschnitt mit der finalen Analyse zum Gesamtüberleben soll ca. 48 Monate, nachdem der 1. Patient randomisiert wurde, stattfinden. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung lagen für diesen jedoch keine Daten vor. Entsprechend der Angaben im EPAR soll der pU die finalen Analysen vom 3. Datenschnitt im April 2023 vorlegen. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden analog zum Vorgehen des pU die Auswertungen zum 2. Datenschnitt (14.03.2022) herangezogen.



## Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
<b>PROpel</b>	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod oder Studienende
Morbidität	
symptomatische skelettbezogene Ereignisse	bis Krankheitsprogression
Schmerz (BPI-SF)	bis 12 Wochen nach bestätigter Krankheitsprogression
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis 12 Wochen nach bestätigter Krankheitsprogression
gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)	bis 12 Wochen nach bestätigter Krankheitsprogression
Nebenwirkungen	
UEs / SUEs / schwere UEs <sup>a</sup>	bis 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation
sekundäre Malignitäten (u. a. MDS / AML)	bis zum Tod oder Studienende
a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad $\geq 3$ . AML: akute myeloische Leukämie; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; MDS: myelodysplastisches Syndrom; P: Prednison oder Prednisolon, RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie den Nebenwirkungs-Endpunkten unerwünschte Ereignisse (UEs), schwerwiegende UEs (SUEs) und schwere UEs sind systematisch verkürzt. Symptomatische skelettbezogene Ereignisse sollten lediglich bis zur Krankheitsprogression beobachtet werden. Die übrigen Endpunkte der Kategorie Morbidität sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität sollten bis 12 Wochen nach bestätigter Krankheitsprogression beobachtet werden. Bei den Endpunkten zu Nebenwirkungen sollten UEs, SUEs und schwere UEs lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) erhoben werden. Sekundäre Malignitäten (darunter z. B. akute myeloische Leukämie [AML] und myelodysplastisches Syndrom [MDS]) sollten hingegen bis zum Tod oder Studienende beobachtet werden.

Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass alle

Endpunkte – wie das Überleben und sekundäre Malignitäten – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

### Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Olaparib + Abirateron + P N <sup>a</sup> =399	Placebo + Abirateron + P N <sup>a</sup> = 397
<b>PROpel</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	69 (9)	70 (8)
Abstammung, n (%)		
asiatisch	66 (17)	72 (18)
schwarz oder afroamerikanisch	14 (4)	11 (3)
weiß	282 (71)	275 (69)
andere	15 (4) <sup>b</sup>	9 (2)
fehlend	22 (6)	30 (8)
Region, n (%)		
Asien	91 (23)	104 (26)
Europa	178 (45)	172 (43)
Nord- und Südamerika	130 (33)	121 (30)
Gleason-Score, n (%)		
≤ 6	16 (4) <sup>b</sup>	25 (6) <sup>b</sup>
7	105 (26)	109 (27)
≥ 8	265 (66) <sup>b</sup>	258 (65) <sup>b</sup>
fehlend	13 (3)	5 (1)
Metastasen zu Studienbeginn (eCRF), n (%)		
Knochen	349 (88)	339 (85)
nur Knochen	213 (53) <sup>b</sup>	226 (57) <sup>b</sup>
viszeral	67 (17) <sup>b</sup>	73 (18) <sup>b</sup>
andere	119 (30) <sup>b</sup>	98 (25) <sup>b</sup>
Zeit zwischen mCRPC-Diagnose und Randomisierung [Monate], Median [Min; Max]	2,1 [0; 101]	2,3 [0; 108]
ECOG-PS, n (%)		
0	286 (72)	272 (69)
1	112 (28)	124 (31)
fehlend	1 (< 1)	1 (< 1)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Olaparib + Abirateron + P N <sup>a</sup> =399	Placebo + Abirateron + P N <sup>a</sup> = 397
Symptomatik zu Baseline, n (%)		
asymptomatisch / mild symptomatisch <sup>c</sup>	266 (67)	294 (74)
symptomatisch <sup>d</sup>	103 (26)	80 (20)
fehlend	30 (8)	23 (6)
Vorbehandlung <sup>e, f</sup> , n (%)	365 (91)	381 (96)
Immuntherapie	4 (1)	3 (< 1)
Hormontherapie	303 (76)	325 (82)
zytotoxische Chemotherapie	98 (25)	101 (25)
zielgerichtete Therapie	0 (0)	1 (< 1)
Radiotherapie	206 (52)	195 (49)
andere	6 (2)	4 (1)
vorherige Orchiektomie, n (%)		
bilaterale Orchiektomie	26 (7)	19 (5)
Orchiektomie	12 (3)	5 (1)
vorherige Docetaxel-Behandlung im mHSPC-Stadium, n (%)		
ja	90 (23)	90 (23)
nein	309 (77)	307 (77)
Therapieabbruch, n (%) <sup>g</sup>	260 (65)	292 (74)
Studienabbruch, n (%) <sup>h</sup>	160 (40)	181 (46)
<p>a. Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. Patienten, die zu Baseline einen Wert im BPI-SF Frage 3 (schlimmster Schmerz) von &lt;4 aufwiesen und keine Opiate einnahmen</p> <p>d. Patienten, die zu Baseline einen Wert im BPI-SF Frage 3 von ≥4 aufwiesen oder bereits Opiate einnahmen</p> <p>e. Patienten können in mehr als einer Behandlungsmodalität gezählt werden.</p> <p>f. in einem Stadium vor dem mCRPC</p> <p>g. Zum 2. Datenschnitt. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm (bezogen auf Anzahl randomisierter Patienten): Krankheitsprogression (28 % vs. 43 % bei Abbruch von Olaparib / Placebo und 30 % vs. 42 % bei Abbruch von Abirateron) und Abbrüche wegen UEs: (13 % vs. 7 % bei Abbruch von Olaparib / Placebo und 9 % vs. 7 % bei Abbruch von Abirateron). Patienten konnten in ≥ 1 Kategorie gezählt werden.</p> <p>h. Zum 2. Datenschnitt. Der häufigste Grund für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm (bezogen auf Anzahl randomisierter Patienten) war Tod (36 % vs. 43 %).</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; eCRF: elektronischer Fallberichtsbogen; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; P: Prednison oder Prednisolon; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patienten sind zwischen den beiden Behandlungsarmen weitgehend ausgeglichen. Die Patienten waren im Mittel zwischen 69 und 70 Jahre alt und der Großteil der Patienten (ca. 65 %) hatte einen Gleason-Score  $\geq 8$  bei Diagnosestellung. Alle Patienten wiesen zu Studienbeginn Metastasen auf, die häufigsten waren Knochenmetastasen, die bei 88 % vs. 85 % der Patienten auftraten. Ein Großteil der Patienten (ca. 70 %) hatte einen ECOG-PS von 0. Geringfügige Unterschiede zeigen sich in der Symptomatik der Patienten zu Baseline. Der Anteil der Patienten mit asymptomatischen / mild symptomatischen Verlauf war im Interventionsarm niedriger als im Vergleichsarm (67 % vs. 74 %) und der Anteil der Patienten mit symptomatischem Verlauf war im Interventionsarm entsprechend etwas höher als im Vergleichsarm (26 % vs. 20 %).

Gemäß Einschlusskriterium waren alle Patienten im mCRPC therapienaiv, ein Großteil der Patienten (> 90 %) hat jedoch in einem vorherigen Stadium bereits 1 oder mehrere Behandlungen erhalten. Dazu zählten hauptsächlich eine Hormontherapie (ca. 76 % bis 82 %), eine zytotoxische Chemotherapie (ca. 25 %) und eine Radiotherapie (ca. 49 % bis 52 %). Die Mehrheit der Patienten (ca. 77 %) hat keine Chemotherapie-Vorbehandlung mit Docetaxel im metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) erhalten. Die Vorbehandlungen waren in beiden Studienarmen vergleichbar.

Ein Therapieabbruch trat bei etwa 65 % der Patienten im Interventionsarm auf und war im Kontrollarm mit etwa 74 % etwas höher. Die häufigsten Gründe waren eine Krankheitsprogression oder Abbrüche wegen UEs. Der Anteil der Patienten mit Studienabbruch war in beiden Studienarmen annähernd ausgeglichen (40 % vs. 46 %). Der häufigste Grund für den Studienabbruch war Tod (36 % vs. 43 %).

### **Behandlungs- und Beobachtungsdauer**

Tabelle 10 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P (mehreseitige Tabelle)

Studie	Olaparib + Abirateron + P	Placebo + Abirateron + P
Dauer Studienphase	N = 399 <sup>a</sup>	N = 397 <sup>a</sup>
Endpunktkategorie		
Endpunkt		
<b>PROpel</b>		
Behandlungsdauer [Monate]		
für Olaparib / Placebo		
Median [Min; Max]	18,5 [0,4; 40,0] <sup>b</sup>	15,7 [0,4; 37,9] <sup>b</sup>
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
für Abirateron		
Median [Min; Max]	20,1 [1,0; 40,0] <sup>b</sup>	15,7 [0,4; 37,9] <sup>b</sup>
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben <sup>c</sup>		
Median [Min; Max]	27,6 [0; 40,0]	26,3 [0,4; 38,3]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidity		
Schmerz (BPI-SF)		
Median [Min; Max]	15,4 [0; 39,4]	11,8 [0; 37,5]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
symptomatische skelettbezogene Ereignisse		
Median [Min; Max]	18,4 [0; 39,7]	15,1 [0; 37,7]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		
Median [Min; Max]	17,4 [0,0; 39,5]	12,0 [0,0; 37,7]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FACT-P		
Median [Min; Max]	17,4 [0; 39,5]	13,7 [0; 37,7]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen		
UEs / SUEs / schwere UEs		
Median [Min; Max]	21,2 [1,9; 40,0]	16,7 [0,4; 37,9]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
MDS / AML		
Median [Min; Max]	27,6 [2,0; 40,0]	26,3 [0,4; 38,3]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P (mehreseitige Tabelle)

Studie	Olaparib + Abirateron + P	Placebo + Abirateron + P
Dauer Studienphase	N = 399 <sup>a</sup>	N = 397 <sup>a</sup>
Endpunktkategorie		
Endpunkt		
a. 1 Patient ohne Werte bei Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer zu Nebenwirkungen (UEs / SUEs / schwere UEs und MDS / AML) b. eigene Berechnung aus Angaben in Tagen c. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie die Beobachtungsdauer berechnet wurde.		
AML: akute myeloische Leukämie; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; MDS: myelodysplastisches Syndrom; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; P: Prednison oder Prednisolon; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

In der Studie PROpel war die mediane Behandlungsdauer im Interventionsarm etwas länger als im Vergleichsarm (18,5 Monate für Olaparib und 20,1 Monate für Abirateron vs. 15,7 Monate für Placebo und Abirateron).

Die medianen Beobachtungszeiten für die Endpunkte mit einer geplanten Beobachtungszeit bis Studienende (Gesamtüberleben und MDS / AML) sind mit etwas mehr als 2 Jahren vergleichbar.

Die medianen Beobachtungszeiten für alle anderen Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen unterscheiden sich und sind im Interventionsarm um ca. 3 bis 5 Monate länger als im Kontrollarm. Für die Endpunkte symptomatische skelettbezogene Ereignisse und Endpunkte zu Nebenwirkungen entspricht dies in etwa der geplanten Nachbeobachtung (siehe Tabelle 8). Auffällig ist, dass die medianen Beobachtungszeiten für die patientenberichteten Endpunkte zu Schmerz, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität um 2 bis 4 Monate kürzer sind als die mediane Behandlungsdauer. Dies ist wahrscheinlich durch die schon früh im Studienverlauf sinkenden Rücklaufquoten zu erklären. Somit ist es trotz der gemäß Studienprotokoll für diese Endpunkte geplanten Nachbeobachtung von bis zu 12 Wochen nach Krankheitsprogression fraglich, ob sich auf Basis der vorliegenden Daten Aussagen über die 12 Wochen nach Progress treffen lassen (siehe Tabelle 8). Wie in Abschnitt I 3.1.2 beschrieben wäre es vielmehr erforderlich auch die patientenberichteten Endpunkte über den gesamten Studienzeitraum zu erheben.

### Folgetherapien

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu Folgetherapien ( $\geq 2\%$  der Patienten in  $\geq 1$  Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P

Studie Behandlung Wirkstoff	Patienten mit Folgetherapie <sup>a</sup> n (%)	
	Olaparib + Abirateron + P N = 399	Placebo + Abirateron + P N = 397
<b>PROpel</b>		
Gesamt	157 (39)	198 (50)
Immuntherapie	16 (4)	17 (4)
Hormontherapie	58 (15)	69 (17)
Abirateron	22 (6) <sup>b</sup>	20 (5) <sup>b</sup>
Enzalutamid	34 (9)	44 (11)
zytotoxische Chemotherapie	105 (26)	150 (38)
Cabazitaxel	35 (9)	54 (14)
Carboplatin	8 (2)	8 (2)
Docetaxel	79 (20)	127 (32)
zielgerichtete Therapie	14 (4)	22 (6)
Radium-223-Dichlorid	8 (2)	12 (3)
andere	6 (2) <sup>b</sup>	18 (5) <sup>b, c</sup>
Radiotherapie	40 (10)	61 (15)
a. Patienten können in mehr als einer Folgetherapie gezählt werden. b. eigene Berechnung c. 1 Patient hat Olaparib bekommen n: Anzahl Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; P: Prednison oder Prednisolon; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Die Wahl der Folgemedikation war in der Studie PROpel nicht eingeschränkt. Im Interventionsarm erhielten 39 % der Patienten eine Folgetherapie, im Vergleichsarm 50 %. Am häufigsten wurde eine Chemotherapie nach der Studienbehandlung verabreicht (26 % im Interventions- vs. 38 % im Kontrollarm). Da ein Großteil der Patienten keine Chemotherapie-Vorbehandlung erhalten hatte (ca. 75 % in beiden Studienarmen, siehe Tabelle 9), ist der häufige Einsatz dieser Therapieoption bei nachgewiesener progredienter Erkrankung nachvollziehbar [10].

Eine Hormontherapie (darunter fast ausschließlich Abirateron oder Enzalutamid) haben 15 % der Patienten im Interventionsarm und 17 % der Patienten im Vergleichsarm erhalten. Laut S3-Leitlinie [10] kann nach Androgenrezeptor-gerichteter Therapie eine Sequenztherapie unter Verwendung eines der anderen wirksamen Arzneimittel angeboten werden, wenn auch derzeit nicht abschließend beurteilt werden kann, ob eine zweite Androgenrezeptor-gerichtete Behandlung nach Progress unter der Erstlinienbehandlung mit dem jeweils anderen Wirkstoff möglicherweise weniger effektiv ist als eine Chemotherapie in der Zweitlinie. Dass

6 % im Interventions- und 5 % im Kontrollarm eine Folgetherapie mit Abirateron bekommen haben, entspricht hingegen nicht der Empfehlung der Leitlinien.

Insgesamt liefern die vorhandenen Angaben des pUs zu Folgetherapien keinen Hinweis darauf, dass die Folgebehandlung der Patienten in relevantem Umfang von den Empfehlungen der Leitlinien abweicht.

### Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patienten	Behandelnde Personen			
PROpel	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

P: Prednison oder Prednisolon; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

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

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU entspricht die Zielpopulation dem deutschen Versorgungskontext, da das mediane Erkrankungsalter in Deutschland (71 Jahre gemäß Robert Koch-Institut für 2018) [11] vergleichbar ist mit dem medianen Alter der Population in der Studie PROpel (69 Jahre) und der Großteil der Patienten (70 %) kaukasischer Abstammung war.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

## I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### I 3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität



- Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Stärkster Schmerz (gemessen anhand des BPI-SF Item 3)
  - Beeinträchtigung durch Schmerz (gemessen anhand des BPI-SF Item 9a-g)
  - Symptomatische skelettbezogene Ereignisse, zusammengesetzt aus:
    - Strahlentherapie zur Vermeidung oder Linderung skelettaler Symptome
    - neue symptomatische, pathologische Knochenfraktur
    - Auftreten einer Rückenmarkskompression
    - Orthopädisch-chirurgischer Eingriff wegen Knochenmetastasen
  - Gesundheitszustand, erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - gemessen anhand des Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate(FACT-P)-Gesamtscores
- Nebenwirkungen
  - SUEs
  - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad  $\geq 3$ )
  - Abbruch wegen UEs
  - MDS (bevorzugter Begriff [PT], UEs)
  - AML (PT, UEs)
  - Pneumonitis (UEs)
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P

Studie	Endpunkte													
	Gesamtüberleben	Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)	Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g)	Symptomatische skelettbezogene Ereignisse <sup>a</sup>	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)	SUEs	Schwere UEs <sup>b</sup>	Abbruch wegen UEs	MDS (PT, UEs)	AML (PT, UEs)	Pneumonitis (UEs) <sup>c</sup>	Weitere spezifische UEs <sup>d</sup>	
PROpel	ja	ja	ja	ja	nein <sup>e</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	
<p>a. beinhaltet: Strahlentherapie zur Vermeidung oder Linderung skelettaler Symptome; Auftreten einer neuen symptomatischen, pathologischen Knochenfraktur; Auftreten einer Rückenmarkskompression; orthopädisch-chirurgischer Eingriff wegen Knochenmetastasen</p> <p>b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>c. Vom pU definiertes UESI.</p> <p>d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Diarrhö (PT, UEs), Übelkeit (PT, UEs), Appetit vermindert (PT, UEs), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs), Lungenembolie (PT, schwere UEs), Anämie (PT, schwere UEs).</p> <p>e. keine verwertbaren Daten vorhanden; Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten &gt; 30 %</p> <p>AML: akute myeloische Leukämie; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; MDS: myelodysplastisches Syndrom; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; P: Prednison oder Prednisolon; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von spezifischem Interesse; VAS: visuelle Analogskala</p>														

- Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde mit der VAS des EQ-5D erhoben. Der pU legt Responderanalysen zur ersten Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte vor. Aus den Angaben in Modul 4 A geht hervor, dass  $> 30\%$  der Patienten keinen Baseline- bzw. Folgewert aufweisen und somit zu Tag 1 zensiert wurden. Auch wenn diese Patienten nach Angaben des pU in die Überlebenszeitanalysen eingeschlossen wurden, gingen durch sie de facto keine Zeiten in die Analyse ein und sie wurden damit nicht berücksichtigt. Daher sind die Auswertungen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar. Auch für die anderen patientenberichteten Endpunkte wurden Patienten zu Tag 1 zensiert, der Anteil ist jedoch geringer, sodass die Analysen verwertbar sind. Das daraus resultierende hohe Verzerrungspotential wird im entsprechenden Abschnitt erläutert.
- Der pU definiert im Studienprotokoll u. a. die unerwünschten Ereignisse von spezifischem Interesse (UESIs) MDS / AML und Pneumonitis, wobei er zu den jeweiligen Operationalisierungen keine Angaben macht. Für die UESIs liegen im Studienbericht jedoch umfangreiche PT-Listen vor, wobei unklar bleibt, ob diese präspezifiziert waren. Für das UESI AML ist kein Ereignis aufgetreten, für das UESI MDS ist 1 Ereignis für das PT MDS aufgetreten. Da somit in beiden Fällen das UESI der jeweiligen PT MDS bzw. AML entspricht, werden diese als PT operationalisiert in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Für das UESI Pneumonitis kann die PT-Liste in Abgleich mit der standardisierten MedDRA Query Interstitielle Lungenerkrankung als hinreichende Operationalisierung angesehen werden. Das UESI Pneumonitis wird daher in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

### **I 3.2.2 Verzerrungspotenzial**

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P

Studie	Studienebene	Endpunkte												
		Gesamtüberleben	Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)	Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g)	Symptomatische skelettbezogene Ereignisse <sup>a</sup>	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)	SUEs	Schwere UEs <sup>b</sup>	Abbruch wegen UEs	MDS (PT, UEs)	AML (PT, UEs)	Pneumonitis (UEs) <sup>c</sup>	Weitere spezifische UEs <sup>d</sup>
PROpel	N	N	H <sup>e, f</sup>	H <sup>e, f</sup>	H <sup>f, g</sup>	– <sup>h</sup>	H <sup>e, f</sup>	H <sup>f</sup>	H <sup>f</sup>	N <sup>i</sup>	N	N	H <sup>f</sup>	H <sup>f</sup>
<p>a. beinhaltet: Strahlentherapie zur Vermeidung oder Linderung skelettaler Symptome, Auftreten einer neuen symptomatischen, pathologischen Knochenfraktur, Auftreten einer Rückenmarkskompression, orthopädisch-chirurgischer Eingriff wegen Knochenmetastasen</p> <p>b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥3.</p> <p>c. Vom pU definiertes UESI.</p> <p>d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Diarrhö (PT, UEs), Übelkeit (PT, UEs), Appetit vermindert (PT, UEs), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs), Lungenembolie (PT, schwere UEs), Anämie (PT, schwere UEs).</p> <p>e. Hoher Anteil an Patienten die zu Tag 1 zensiert wurden. Grund hierfür war das Fehlen von Baselinewerten bzw. Folgewerten.</p> <p>f. Unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen.</p> <p>g. Unklarer Anteil an Patienten die zu Tag 1 zensiert wurden.</p> <p>h. keine verwertbaren Daten vorhanden; Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten &gt; 30 %</p> <p>i. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UE von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; P: Prednison oder Prednisolon; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von spezifischem Interesse</p>														

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, MDS und AML wird als niedrig bewertet.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten zu Schmerz (BPI-SF Item 3 und BPI-SF Item 9a-g) sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (abgebildet durch den FACT-P) ist als hoch zu bewerten. Dies liegt zum einen daran, dass für einen relevanten Anteil an Patienten (> 15 %) Werte zu Studienbeginn sowie Folgewerte fehlten, sodass diese Patienten zu Tag 1 zensiert wurden und nicht in die Analyse eingegangen sind und zum anderen an unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen.

Bei den Ergebnissen zu den Endpunkten symptomatische skelettbezogene Ereignisse, SUEs, schwere UEs, Pneumonitis und weitere spezifische UEs führen ebenfalls unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen zu der Bewertung mit einem hohen Verzerrungspotenzial. Außerdem ist für den Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse unklar, wie viele Patienten zu Tag 1 zensiert worden sind und damit nicht in die Auswertung eingingen, was zum hohen Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts beiträgt.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D 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.

Für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse ist für den Endpunkt Abbruch wegen UEs die Ergebnissicherheit eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach Abbruch der Therapie aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch geführt hätten, auftreten können, das Kriterium Abbruch für diese jedoch nicht mehr erfassbar ist. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

### **Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit**

Unabhängig von den beim Verzerrungspotenzial beschriebenen Aspekten ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse aufgrund der in Abschnitt I 3.1.2 beschriebenen 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.

### **I 3.2.3 Ergebnisse**

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Olaparib + Abirateron + P mit Placebo + Abirateron + P bei Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in I Anhang B und die Tabellen zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs sind in I Anhang C dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Olaparib + Abirateron + P		Placebo + Abirateron + P		Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P HR [95 %-KI]; p- Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>PROpel</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben <sup>a</sup>	399	n. e. 148 (37,1)	397	n. e. 171 (43,1)	0,83 [0,66; 1,03] <sup>b</sup> ; 0,113 <sup>c</sup>
<b>Morbidität</b>					
stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) <sup>d</sup>	330 <sup>e</sup>	36,6 [30,2; n. b.] 92 (27,9 <sup>e</sup> )	332 <sup>e</sup>	n. e. 88 (26,5 <sup>e</sup> )	0,97 [0,72; 1,30] <sup>b</sup> ; 0,866 <sup>c</sup>
Schmerzintensität (BPI-SF Items 3-6) <sup>d</sup> (ergänzend dargestellt)	330 <sup>e</sup>	n. e. 63 (19,1 <sup>e</sup> )	332 <sup>e</sup>	n. e. 60 (18,1 <sup>e</sup> )	0,96 [0,67; 1,37] <sup>b</sup> ; 0,812 <sup>c</sup>
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g) <sup>f</sup>	330 <sup>e</sup>	36,6 [36,6; n. b.] 73 (22,1 <sup>e</sup> )	332 <sup>e</sup>	n. e. 78 (23,5 <sup>e</sup> )	0,85 [0,62; 1,18] <sup>b</sup> ; 0,413 <sup>c</sup>
symptomatische skelettbezogene Ereignisse <sup>a</sup>	399	n. e. 41 (10,3)	397	n. e. 49 (12,3)	0,76 [0,50; 1,16] <sup>b</sup> ; 0,213 <sup>c</sup>
Strahlentherapie zur Vermeidung oder Linderung skelettaler Symptome	399	n. e. 28 (7,0)	397	n. e. 40 (10,1)	0,64 [0,39; 1,03] <sup>b</sup> ; 0,087 <sup>c</sup>
neue symptomatische, pathologische Knochenfraktur	399	n. e. 15 (3,8)	397	n. e. 15 (3,8)	0,87 [0,42; 1,80] <sup>b</sup> ; 0,678 <sup>c</sup>
Auftreten einer Rückenmarkskompression	399	n. e. 3 (0,8)	397	n. e. 8 (2,0)	0,31 [0,07; 1,09] <sup>b</sup> ; 0,078 <sup>c</sup>
orthopädisch-chirurgischer Eingriff wegen Knochenmetastasen	399	n. e. 2 (0,5)	397	n. e. 6 (1,5)	0,27 [0,04; 1,19] <sup>b</sup> ; 0,099 <sup>c</sup>
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten				
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
FACT-P					
Gesamtscore <sup>g</sup>	277 <sup>e</sup>	n. e. 90 (32,5 <sup>e</sup> )	294 <sup>e</sup>	n. e. 97 (33 <sup>e</sup> )	0,95 [0,71; 1,27] <sup>b</sup> ; 0,760 <sup>c</sup>
körperliches Wohlbefinden <sup>h</sup>	277 <sup>e</sup>	11,9 [9,1; 19,1] 150 (54,2 <sup>e</sup> )	294 <sup>e</sup>	17,4 [13,7; 24,8] 137 (46,6 <sup>e</sup> )	1,31 [1,04; 1,65] <sup>b</sup>

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Olaparib + Abirateron + P		Placebo + Abirateron + P		Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P HR [95 %-KI]; p- Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
soziales / familiäres Wohlbefinden <sup>h</sup>	277 <sup>e</sup>	11,1 [ 8,2; 21,1] 141 (50,9 <sup>e</sup> )	294 <sup>e</sup>	13,8 [ 9,1; n. b.] 141 (48 <sup>e</sup> )	1,05 [0,83; 1,33] <sup>b</sup>
emotionales Wohlbefinden <sup>i</sup>	277 <sup>e</sup>	28,6 [19,3; n. b.] 113 (40,8 <sup>e</sup> )	294 <sup>e</sup>	24,8 [17,4; n. b.] 121 (41,2 <sup>e</sup> )	0,98 [0,76; 1,27] <sup>b</sup>
funktionales Wohlbefinden <sup>h</sup>	277 <sup>e</sup>	15,6 [11,0; 23,0] 143 (51,6 <sup>e</sup> )	294 <sup>e</sup>	11,1 [ 9,1; 17,4] 156 (53,1 <sup>e</sup> )	0,89 [0,71; 1,12] <sup>b</sup>
prostatakarzinomspezifische Subskala <sup>j</sup>	277 <sup>e</sup>	35,8 [24,8; n. b.] 96 (34,7 <sup>e</sup> )	294 <sup>e</sup>	n. e. 100 (34 <sup>e</sup> )	0,94 [0,71; 1,25] <sup>b</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	398	0,5 [0,5; 0,8] 389 (97,7)	396	1,0 [0,9; 1,2] 378 (95,5)	–
SUEs	398	31,9 [26,0; n. b.] 154 (38,7)	396	n. e. 117 (29,5)	1,28 [1,004; 1,63]; 0,047 <sup>k</sup>
schwere UEs <sup>l</sup>	398	19,8 [14,4; 24,7] 210 (52,8)	396	27,8 [21,4; n. b.] 160 (40,4)	1,32 [1,08; 1,62]; 0,008 <sup>k</sup>
Abbruch wegen UEs <sup>m</sup>	398	n. e. 65 (16,3)	396	n. e. 41 (10,4)	1,52 [1,03; 2,27]; 0,034 <sup>k</sup>
MDS (PT, UEs)	398	n. e. 1 (0,3)	396	n. e. 0 (0)	n. b.; 0,362 <sup>k, n</sup>
AML (PT, UEs)	398	n. e. 0 (0)	396	n. e. 0 (0)	–
Pneumonitis (UEs) <sup>o</sup>	398	n. e. 5 (1,3)	396	n. e. 3 (0,8)	1,60 [0,39; 7,82]; 0,514 <sup>k</sup>
Diarrhö (PT, UEs)	398	n. e. 75 (18,8)	396	n. e. 39 (9,8)	1,88 [1,28; 2,79]; 0,001 <sup>k</sup>
Übelkeit (PT, UEs)	398	n. e. 118 (29,6)	396	n. e. 55 (13,9)	2,37 [1,73; 3,28]; < 0,001 <sup>k</sup>
Appetit vermindert (PT, UEs)	398	n. e. 64 (16,1)	396	n. e. 28 (7,1)	2,26 [1,47; 3,58]; < 0,001 <sup>k</sup>



Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Olaparib + Abirateron + P		Placebo + Abirateron + P		Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P HR [95 %-KI]; p- Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs)	398	n. e. 19 (4,8)	396	n. e. 7 (1,8)	2,47 [1,08; 6,32]; 0,035 <sup>k</sup>
Lungenembolie (PT, schwere UEs <sup>m</sup> )	398	n. e. 28 (7,0)	396	n. e. 7 (1,8)	3,87 [1,79; 9,62]; < 0,001 <sup>k</sup>
Anämie (PT, schwere UEs <sup>m</sup> )	398	n. e. 63 (15,8)	396	n. e. 13 (3,3)	4,92 [2,80; 9,35]; < 0,001 <sup>k</sup>

a. Aufgrund von Patienten die zu Baseline zensiert wurden, kann die Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingehen um bis zu 5 % reduziert sein.  
 b. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, adjustiert für Metastasen (nur Knochen vs. Viszeral vs. Andere) und Docetaxel-Behandlung des mHSPC (Ja vs. Nein)  
 c. p-Wert: Log-Rank-Test, stratifiziert nach Metastasen (nur Knochen vs. Viszeral vs. Andere) und Docetaxel-Behandlung des mHSPC (Ja vs. Nein)  
 d. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme um  $\geq 2$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 10).  
 e. Eigene Berechnungen; Angaben beziehen sich auf Patienten, die einen Baselinewert und mindestens einen Folgewert aufweisen.  
 f. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme um  $\geq 1,5$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 10).  
 g. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme um  $\geq 23,4$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0-156).  
 h. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme um  $\geq 4,2$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0-28).  
 i. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme um  $\geq 3,6$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0-24).  
 j. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme um  $\geq 7,2$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0-48).  
 k. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit zugehörigem Log-Rank-Test  
 l. operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$   
 m. Wenn einer der Wirkstoffe vorzeitig abgesetzt wurde, galt die gesamte Therapie als abgebrochen.  
 n. Für den p-Wert wurden die Angaben aus der Analyse zum kombinierten Endpunkt MDS / AML herangezogen, da auch in dieser Analyse lediglich 1 Ereignis des MDS beobachtet wurde. Es wird davon ausgegangen, dass die Zensierungs- und Ereigniszeiten für beide Endpunkte identisch sind.  
 o. Vom pU definiertes UESI. Aufgetreten sind die PTs Pneumonitis, Interstitielle Lungenerkrankung und Strahlenbedingte Pneumonitis.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Olaparib + Abirateron + P		Placebo + Abirateron + P		Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P HR [95 %-KI]; p- Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
AML: akute myeloische Leukämie; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mHSPC: metastasierendes hormonsensitives Prostatakarzinom; MDS: myelodysplastisches Syndrom; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; P: Prednison oder Prednisolon; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von spezifischem Interesse; VAS: visuelle Analogskala					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (zur Begründung siehe I 3.2.2).

## 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 (siehe Abschnitt I 3.2.4). 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 (siehe Abschnitt I 3.2.4). 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***

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des FACT-P Gesamtscore erhoben.

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 (siehe Abschnitt I 3.2.4). 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 (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 (siehe Abschnitt I 3.2.4). 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.

### ***Spezifische UEs***

#### *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 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.

### **I 3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die folgenden Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Metastasen zu Studienbeginn (nur Knochen / viszeral / andere)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenergebnissen sind im I Anhang B dargestellt.

Tabelle 16: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Olaparib + Abirateron + P		Placebo + Abirateron + P		Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p- Wert <sup>b</sup>
<b>PROpel</b>						
<b>Gesamtüberleben</b>						
Alter						
< 65 Jahre	130	n. e. 35 (26,9)	97	n. e. 42 (43,3)	0,57 [0,36; 0,90]	0,015
≥ 65 Jahre	269	n. e. 113 (42,0)	300	n. e. 129 (43,0)	0,98 [0,76; 1,26]	0,846
Gesamt					Interaktion <sup>c</sup> :	0,044
<b>symptomatische skelettbezogene Ereignisse<sup>d</sup></b>						
Alter						
< 65 Jahre	130	n. e. 20 (15,4)	97	n. e. 9 (9,3)	1,42 [0,67; 3,29]	0,371
≥ 65 Jahre	269	n. e. 21 (7,8)	300	n. e. 40 (13,3)	0,56 [0,32; 0,93]	0,025
Gesamt					Interaktion <sup>c</sup> :	0,046

Tabelle 16: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Olaparib + Abirateron + P		Placebo + Abirateron + P		Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p- Wert <sup>b</sup>
<b>FACT-P, Gesamtscore<sup>e</sup></b>						
Metastasen						
nur Knochen	213	26,6 [19,3; n. b] 62 (29,1)	226	n. e. 53 (23,5)	1,45 [1,003; 2,09]	0,048
viszeral und andere <sup>f</sup>	186 <sup>g</sup>	k. A. 28 (15,1) <sup>g</sup>	171 <sup>g</sup>	k. A. 44 (25,7) <sup>g</sup>	0,48 [0,30; 0,77] <sup>h</sup>	0,003 <sup>h</sup>
<i>viszeral</i>	67	n. e. 13 (19,4)	73	17,4 [7,3; n. b.] 20 (27,4)	0,45 [0,22; 0,89]	0,023
<i>andere</i>	119	n. e. 15 (12,6)	98	n. e. 24 (24,5)	0,51 [0,26; 0,95]	0,035
Gesamt					Interaktion <sup>i</sup> :	<0,001
<b>schwere UEs<sup>j</sup></b>						
Metastasen						
nur Knochen	213	23,4 [17,1; 26,9] 110 (51,6)	226	22,1 [18,0; n. b.] 105 (46,5)	1,10 [0,84; 1,44]	0,487
viszeral und andere <sup>f</sup>	185 <sup>g</sup>	k. A. 100 (54,5) <sup>g</sup>	170 <sup>g</sup>	k. A. 55 (32,6) <sup>g</sup>	1,70 [1,22; 2,36] <sup>h</sup>	0,002 <sup>h</sup>
<i>viszeral</i>	66	14,8 [8,8; 21,7] 36 (54,5)	72	n. e. 17 (23,6)	2,42 [1,38; 4,42]	0,002
<i>andere</i>	119	14,1 [10,9; 26,7] 64 (53,8)	98	30,5 [12,9; n. b.] 38 (38,8)	1,43 [0,96; 2,15]	0,077
Gesamt					Interaktion <sup>i</sup> :	0,047

Tabelle 16: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Olaparib + Abirateron + P		Placebo + Abirateron + P		Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p- Wert <sup>b</sup>
a. HR und KI basiert auf Cox-Proportional-Hazards-Modell, beinhaltet die Variablen Behandlung, Subgruppe und den Interaktionsterm von Behandlung und Subgruppe b. p-Wert basiert auf Log-Rank-Test c. p-Wert aus Interaktionstest basiert auf Likelihood Ratio-Test d. Subgruppenergebnisse für den kombinierten Endpunkt beinhalten zum Großteil Ereignisse zur Einzelkomponente Strahlentherapie zur Vermeidung oder Linderung skelettaler Symptome; Patienten < 65 Jahre HR: 1,35 [0,57; 3,54]; Patienten ≥ 65 Jahre HR: 0,42 [0,21; 0,77]; Interaktions-p-Wert: 0,031 e. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme um ≥ 23,4 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen. f. Zusammenfassung der Subgruppen viszerale Metastasen und andere Metastasen g. eigene Berechnung h. eigene Berechnung: metaanalytische Zusammenfassung der Subgruppenergebnisse für viszerale und andere Metastasen (Modell mit festem Effekt) i. eigene Berechnung: p-Wert aus Q-Test auf Heterogenität, bezogen auf die beiden Subgruppen nur Knochen vs. viszeral und andere j. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3  CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; P: Prednison oder Prednisolon; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis						

## Mortalität

### Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter vor.

In der Altersgruppe < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib + Abirateron + P. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Abirateron + P für diese Patientengruppe im Vergleich zu Abirateron + P. Der Überlebensvorteil zeichnet sich allerdings erst nach ca. 16 Monaten ab (siehe Kaplan-Meier-Kurven, Abbildung 2 im I Anhang B).

Bei Patienten ≥ 65 Jahre 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 für diese Patientengruppe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **Morbidität**

### ***Symptomatische skelettbezogene Ereignisse***

Für den Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse liegt eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter vor.

In der Altersgruppe < 65 Jahre 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 für diese Patientengruppe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

In der Altersgruppe  $\geq 65$  Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib + Abirateron + P. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Abirateron + P für diese Patientengruppe im Vergleich zu Abirateron + P.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### ***FACT-P***

Für den Endpunkt FACT-P Gesamtscore liegt eine Effektmodifikation für das Merkmal Metastasen zu Studienbeginn vor. Aufgrund der Homogenität der Subgruppen viszerale Metastasen und andere Metastasen wurden diese zu einer Subgruppe metaanalytisch zusammengefasst (siehe I Anhang D). Die Ableitung des Zusatznutzens für den Endpunkt FACT-P beruht im Weiteren auf den Ergebnissen der eigenen Berechnungen.

Für Patienten, die ausschließlich Knochenmetastasen aufweisen, 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 für diese Patientengruppe im Vergleich zu Abirateron + P.

Für Patienten mit viszerale und anderen Metastasen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib + Abirateron + P. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Abirateron + P für diese Patientengruppe im Vergleich zu Abirateron + P.

## **Nebenwirkungen**

### ***schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ )***

Für den Endpunkt schwere UEs liegt eine Effektmodifikation für das Merkmal Metastasen zu Studienbeginn vor. Aufgrund der Homogenität und inhaltlicher Überlegungen wurden die Subgruppen viszerale Metastasen und andere Metastasen – in Abgrenzung zu Patienten, die



ausschließlich Knochenmetastasen haben – zu einer Subgruppe metaanalytisch zusammengefasst (siehe I Anhang D). Die Ableitung des Zusatznutzens für den Endpunkt schwere UEs beruht im Weiteren auf den Ergebnissen der eigenen Berechnungen.

Für Patienten, die ausschließlich Knochenmetastasen aufweisen, 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 für diese Patientengruppe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Für Patienten mit viszeralen und anderen Metastasen 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 für diese Patientengruppe im Vergleich zu Abirateron + P.

### **I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [12].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

#### **I 3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Abschnitt I 3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

#### **Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Morbidität und den Nebenwirkungen**

Für die nachfolgenden Endpunkte geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

#### ***Symptomatische skelettbezogene Ereignisse***

Der Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse wird als schwerwiegend / schwer angesehen. Bei dem Endpunkt handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus den Komponenten Strahlentherapie zur Vermeidung oder Linderung skelettaler Symptome, neue symptomatische pathologische Knochenfraktur, Auftreten einer Rückenmarkskompression und orthopädisch chirurgischer Eingriffe wegen Knochenmetastasen

zusammensetzt. Diese Ereignisse haben belastende Auswirkungen auf die Patienten und deren Alltagsaktivitäten. Insgesamt ist der Endpunkt als schwer bzw. schwerwiegend anzusehen.

### Abbrüche wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen Angaben im Studienbericht zum Schweregrad der UEs nach CTCAE vor, aus denen hervorgeht, dass > 50 % der UEs, die zum Abbruch führten, einen CTCAE-Grad  $\geq 3$  hatten, und somit als schwer einzustufen sind. Aufgrund dessen wird der Endpunkt Abbruch wegen UEs als schwerwiegend / schwer eingestuft.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P (mehreseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer</b>		
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben		
Alter		
< 65 Jahre	n. e. vs. n. e. HR: 0,57 [0,36; 0,90]; p = 0,015 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität 0,85 $\leq$ KI <sub>0</sub> < 0,95 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich <sup>c</sup>
$\geq 65$ Jahre	n. e. vs. n. e. HR: 0,98 [0,76; 1,26]; p = 0,846	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
MDS (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: n. b.; p = 0,362	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
AML (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: - <sup>d</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<b>Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer</b>		
<b>Morbidität</b>		
stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)	36,6 Monate vs. n. e. HR: 0,97 [0,72; 1,30]; p = 0,866	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g)	36,6 Monate vs. n. e. HR: 0,85 [0,62; 1,18]; p = 0,413	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P (mehreseitige Tabelle)

<b>Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe</b>	<b>Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
symptomatische skelettbezogene Ereignisse <sup>e</sup>  Alter  < 65 Jahre  ≥ 65 Jahre	  n. e. vs. n. e. HR: 1,42 [0,67; 3,29]; p = 0,371  n. e. vs. n. e. HR: 0,56 [0,32; 0,93]; p = 0,025 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	  geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt  Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI <sub>o</sub> < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Auswertungen	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
FACT-P Gesamtscore, Verschlechterung um ≥ 23,4 Punkte  Metastasen  nur Knochen  viszeral + andere	  26,6 Monate vs. n. e. HR: 1,45 [1,003; 2,09] HR: 0,69 [0,48; 0,997] <sup>e</sup> ; p = 0,048 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt  k. A. HR: 0,48 [0,30; 0,77]; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	  Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI <sub>o</sub> < 1,00 geringerer Nutzen, Ausmaß: gering  Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,75 ≤ KI <sub>o</sub> < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	31,9 Monate vs. n. e. HR: 1,28 [1,004; 1,63] HR: 0,78 [0,61; 0,996] <sup>e</sup> ; p = 0,047 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI <sub>o</sub> < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P (mehreseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
schwere UEs Metastasen nur Knochen	23,4 vs. 22,1 Monate HR: 1,10 [0,84; 1,44]; p = 0,487	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
viszeral + andere	k. A. HR: 1,70 [1,22; 3,36] HR: 0,59 [0,30; 0,82] <sup>e</sup> ; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI <sub>0</sub> < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR: 1,52 [1,03; 2,27] HR: 0,66 [0,44; 0,97] <sup>e</sup> ; p = 0,034 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI <sub>0</sub> < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Pneumonitis (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 1,60 [0,39; 7,82]; p = 0,514	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Diarrhö (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 1,88 [1,28; 2,79] HR: 0,53 [0,36; 0,78] <sup>e</sup> ; p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,8 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Übelkeit (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 2,37 [1,73; 3,28] HR: 0,42 [0,30; 0,58] <sup>e</sup> ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,8 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Appetit vermindert (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 2,26 [1,47; 3,58] HR: 0,44 [0,28; 0,68] <sup>e</sup> ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,8 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P (mehreseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SUEs)	n. e. vs. n. e. HR: 2,47 [1,08; 6,32] HR: 0,40 [0,16; 0,93] <sup>e</sup> ; p = 0,035 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI <sub>o</sub> < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Lungenembolie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 3,87 [1,79; 9,62] HR: 0,26 [0,10; 0,56] <sup>e</sup> ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,75 und Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Anämie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 4,92 [2,80; 9,35] HR: 0,20 [0,11; 0,36] <sup>e</sup> ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,75 und Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt                      b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)                      c. Der beträchtliche Zusatznutzen zeigt sich erst im späteren Verlauf (nach ca. 16 Monaten).                      d. kein Ereignis aufgetreten                      e. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>AML: Akute Myeloische Leukämie; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MDS: Myelodysplastisches Syndrom; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

### I 3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Olaparib + Abirateron + P im Vergleich zu Abirateron + P (mehrseitige Tabelle)

Positive Effekte	Negative Effekte
<b>Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer</b>	
Mortalität ■ Gesamtüberleben ▫ Alter (< 65 Jahre): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
<b>Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer</b>	
Morbidität schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ■ Symptomatische skelettbezogene Ereignisse ▫ Alter (≥ 65 Jahre): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	–
Gesundheitsbezogene Lebensqualität ■ FACT-P ▫ Metastasen (viszeral und andere): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	Gesundheitsbezogene Lebensqualität ■ FACT-P ▫ Metastasen (nur Knochen): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ■ SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ■ schwere UEs ▫ Metastasen (viszerale und andere): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ■ Abbrüche wegen UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ■ Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SUEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ■ Lungenembolie (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ■ Anämie (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ■ Diarrhö (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ■ Übelkeit (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ■ Appetit vermindert (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostata; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

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 Schweregrade 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. Nachteile innerhalb der Subgruppe der ≥ 65-Jährigen zeigen.

Demgegenüber steht eine Reihe negativer Effekte der Kategorie Nebenwirkungen unterschiedlicher Schweregrade und mit unterschiedlichem, teilweise erheblichem Ausmaß. In der Gesamtschau überwiegen für Patienten ≥ 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.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf der Studie PROpel für das gesamte zugelassene Anwendungsgebiet, also Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Olaparib + Abirateron + P gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet.



## **I 4 Fragestellung 2: Patienten mit vorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist**

### **I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Olaparib + Abirateron + P (Stand zum 15.11.2022)
- bibliografische Recherche zu Olaparib + Abirateron + P (letzte Suche am 15.11.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Olaparib + Abirateron + P (letzte Suche am 17.11.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Olaparib + Abirateron + P (letzte Suche am 15.11.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Olaparib + Abirateron + P (letzte Suche am 30.01.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die oben genannte Überprüfung wurde die potenziell relevante Studie 8 [5,13] identifiziert.

Der pU hat seine Informationsbeschaffung für das gesamte Anwendungsgebiet (unabhängig von der Vorbehandlung der Patienten) durchgeführt. Er selektiert darüber lediglich die Studie PROpel, die Patienten mit unvorbehandeltem mCRPC untersucht, und entsprechend unter Fragestellung 1 (siehe Tabelle 4) des vorliegenden Berichts beschrieben wird.

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

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 EMA supportiv herangezogen [7].

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. Lediglich bei der Suche in Studienregistern und der bibliografischen Recherche identifiziert der pU diese Studie und schließt sie mit dem Ausschlussgrund „Population“ aus. Eine weitere 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 BRCA1/2-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.

### **I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

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.

### **I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

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. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für das gesamte zugelassene Anwendungsgebiet, also Patienten mit mCRPC unabhängig von der Vorbehandlung in diesem Krankheitsstadium, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, einen Hinweis auf einen beträchtlichen

Zusatznutzen von Olaparib + Abirateron + P gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet.

## I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib + Abirateron + P im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: 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.

## I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. AstraZeneca. 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; Clinical Study Report Addendum 1 (Edition 1) [unveröffentlicht]. 2022.
3. AstraZeneca. Zusatzanalysen zur Studie PROpel [unveröffentlicht]. 2022.
4. AstraZeneca. 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 [online]. [Zugriff: 06.02.2023]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-002011-10](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002011-10).
5. AstraZeneca. Study on Olaparib Plus Abiraterone as First-line Therapy in Men With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [online]. 2022 [Zugriff: 03.02.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03732820>.
6. Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A et al. Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. NEJM Evidence 2022; 1(9). <https://dx.doi.org/10.1056/EVIDoa2200043>.
7. European Medicines Agency. Lynparza; Assessment report [online]. 2022 [Zugriff: 16.03.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-ii-0053-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-ii-0053-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
8. AstraZeneca. Lynparza 100 mg / 150 mg Filmtabletten [online]. 2023 [Zugriff: 17.01.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021996>.
9. Janssen. Zytiga 500 mg Filmtabletten [online]. 2022 [Zugriff: 20.01.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021439>.
10. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Prostatakarzinom; Version 6.2 [online]. 2021 [Zugriff: 17.01.2023]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/043-022OL>.
11. Zentrum für Krebsregisterdaten, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018 [online]. 2021 [Zugriff: 08.03.2023]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_inhalt.html?nn=2378942](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_inhalt.html?nn=2378942).

12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL:

<https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.

13. Clarke N, Wiechno P, Alekseev B et al. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(7): 975-986.

[https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30365-6](https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30365-6).

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategie</b>
( olaparib OR AZD-2281 OR AZD-221 ) AND ( abiraterone OR CB-7630 )

#### 2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
(olaparib* OR AZD-2281 OR AZD2281 OR "AZD 2281" OR AZD-221 OR AZD221 OR "AZD-221") AND (abiraterone* OR CB-7630 OR CB7630 OR "CB 7630")

#### 3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
(olaparib OR AZD-2281 OR AZD2281 OR "AZD 2281" OR AZD-221 OR AZD221 OR "AZD-221") AND (abiraterone OR CB-7630 OR CB7630 OR "CB 7630")

**I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven**

**I Anhang B.1 Mortalität**

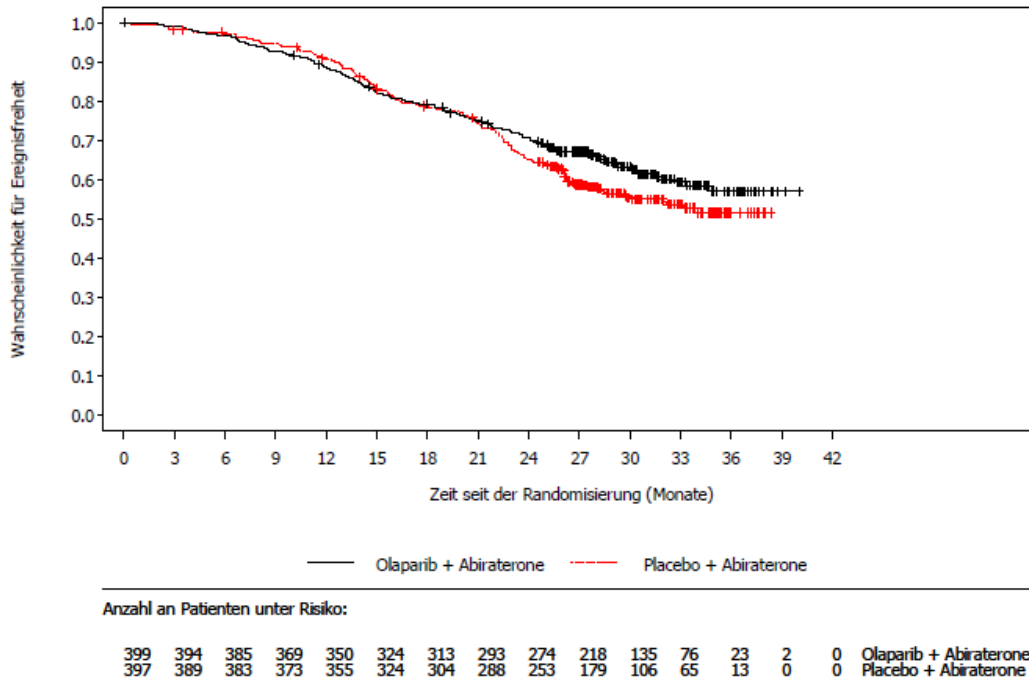


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022)

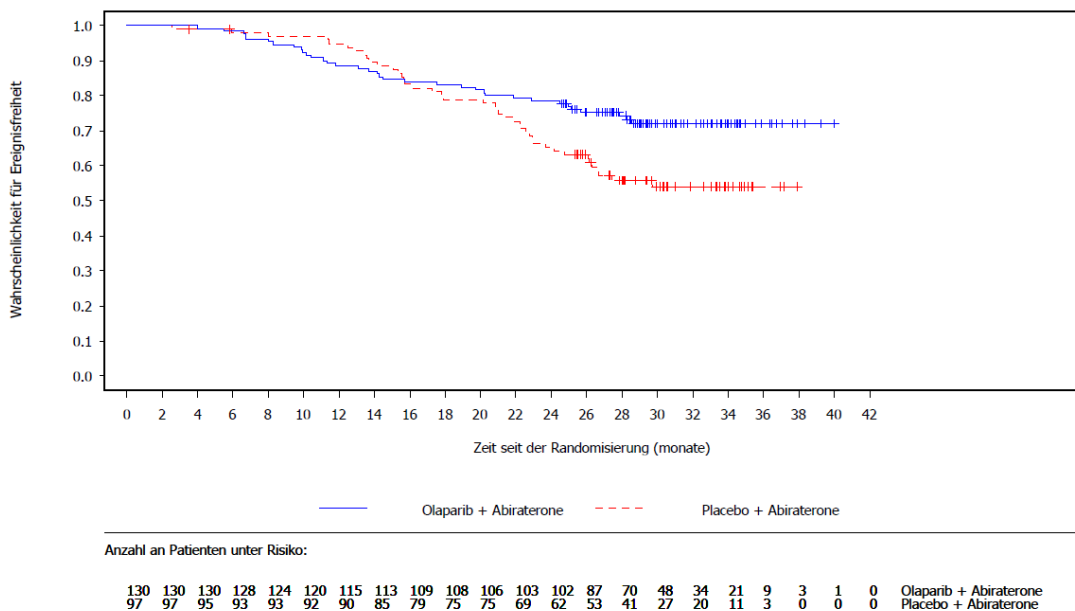


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben bei Patienten < 65 Jahre – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022)



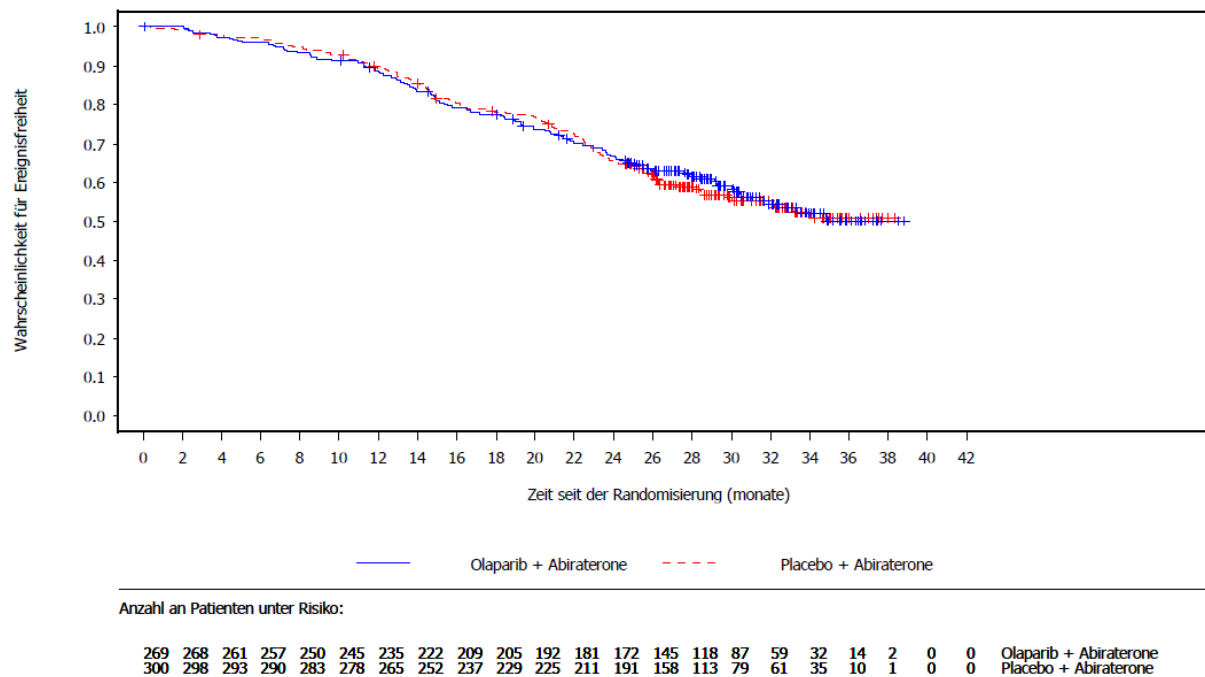


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben bei Patienten  $\geq 65$  Jahre – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022)

**I Anhang B.2 Morbidität**

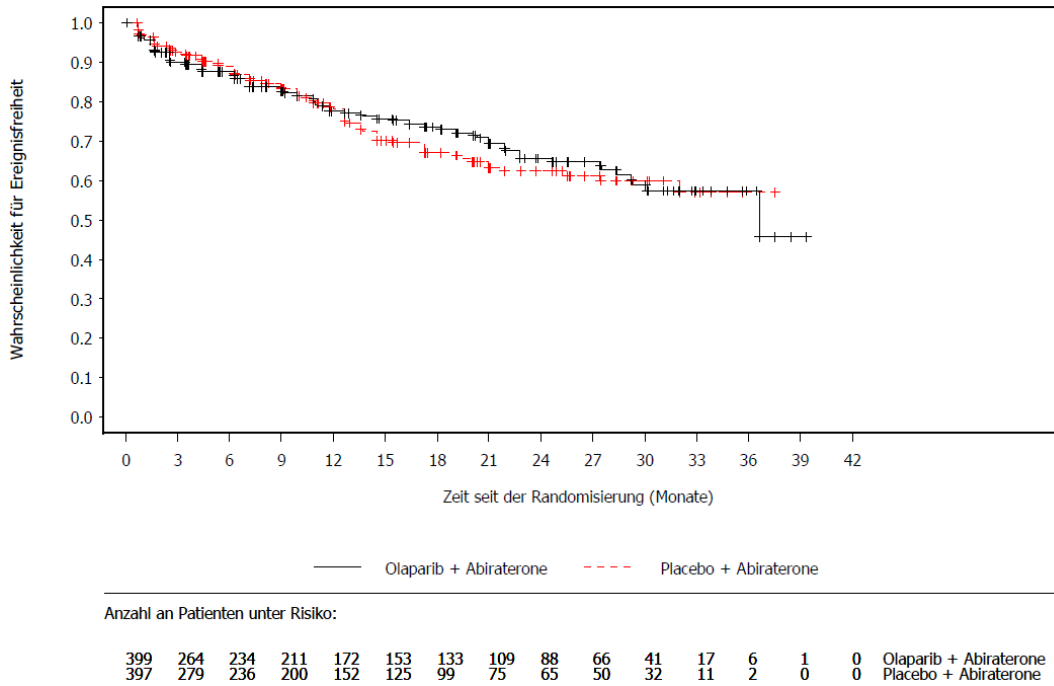


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022)

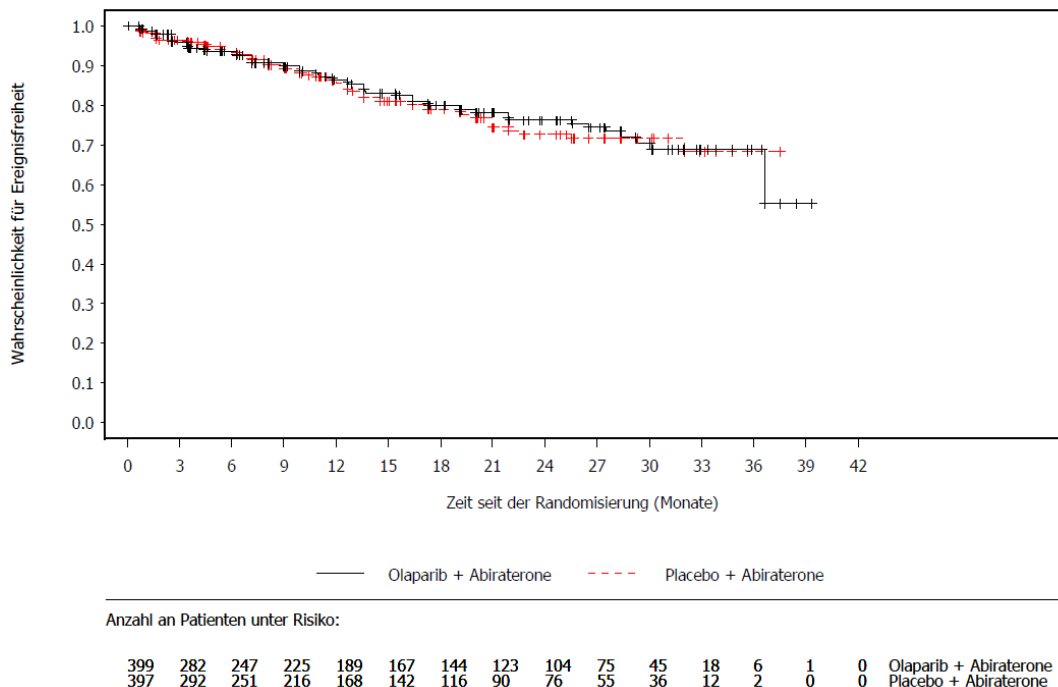


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzintensität (BPI-SF Items 3-6) (ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022)

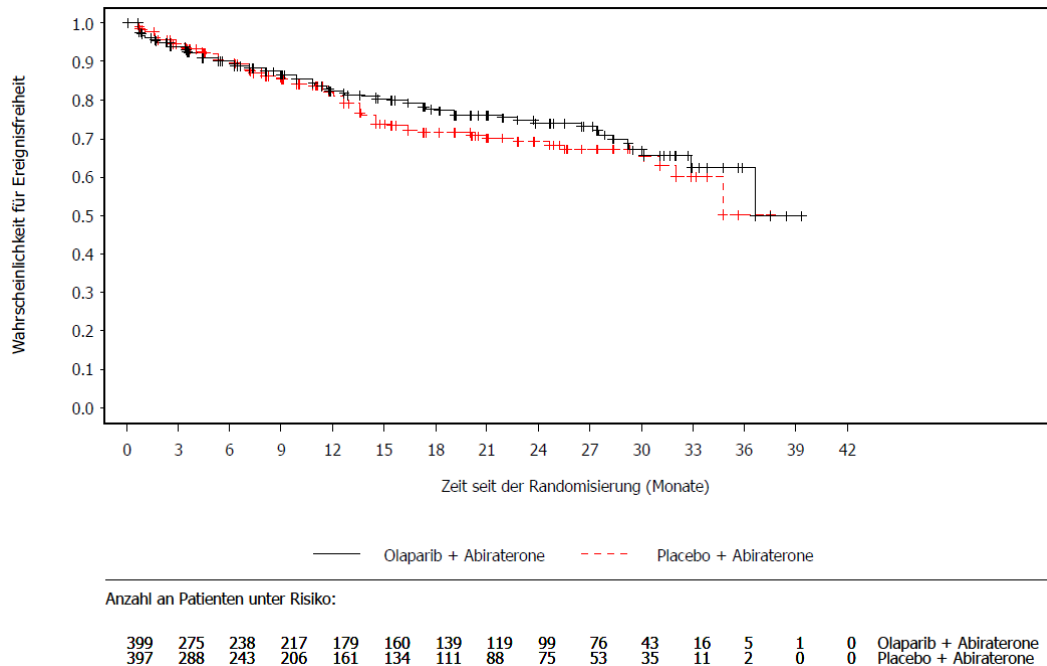


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Items 9a-g) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022)

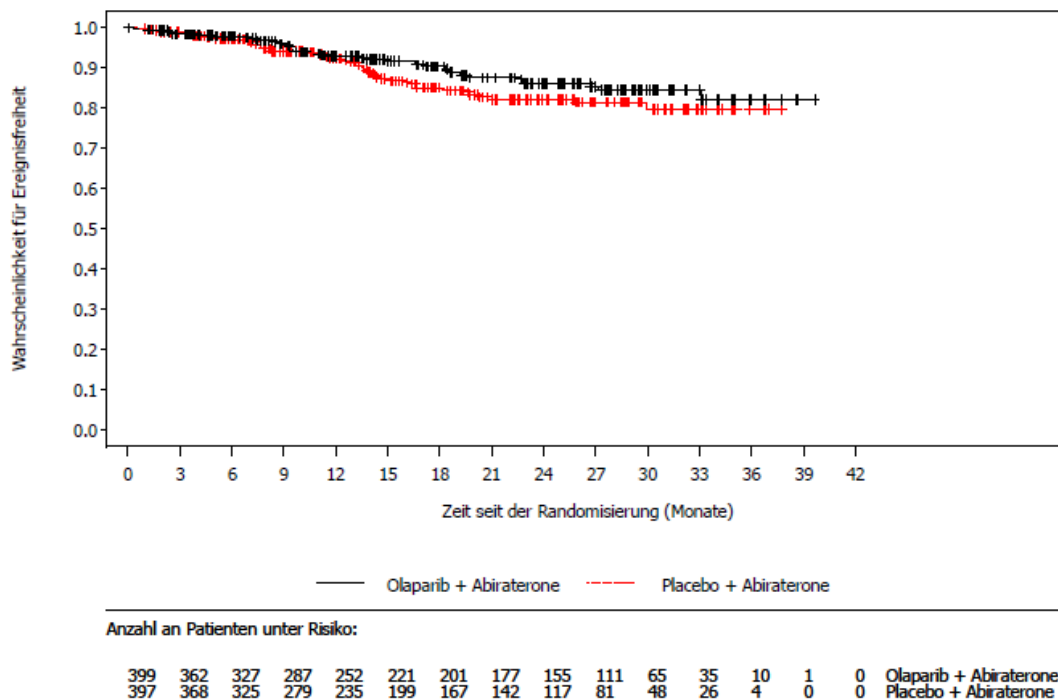


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022)

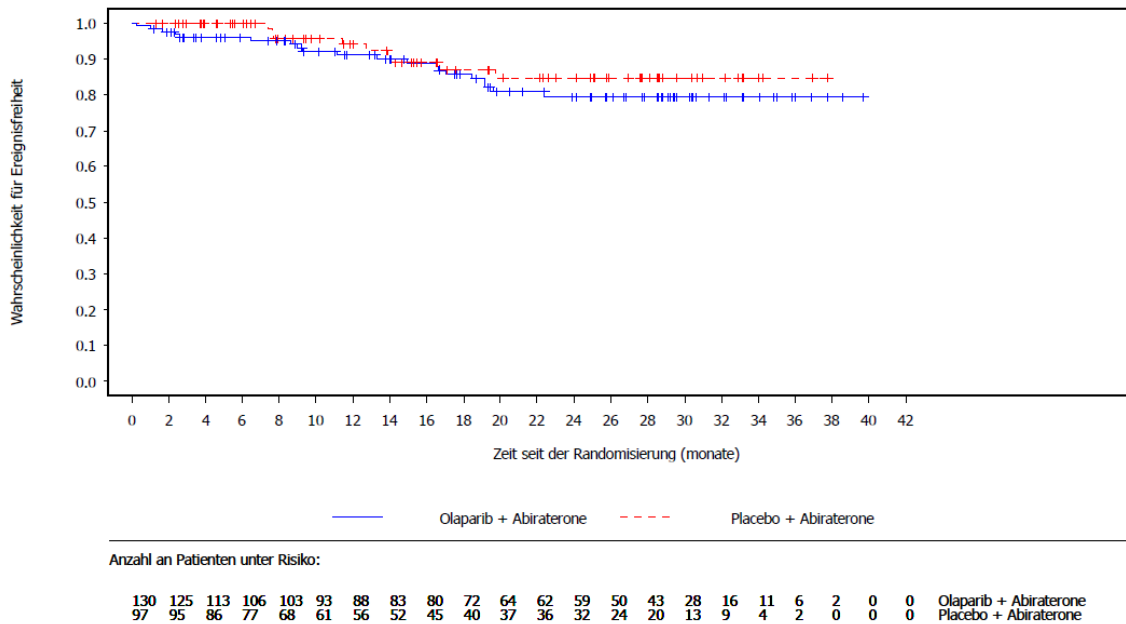


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse bei Patienten < 65 Jahre – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022)

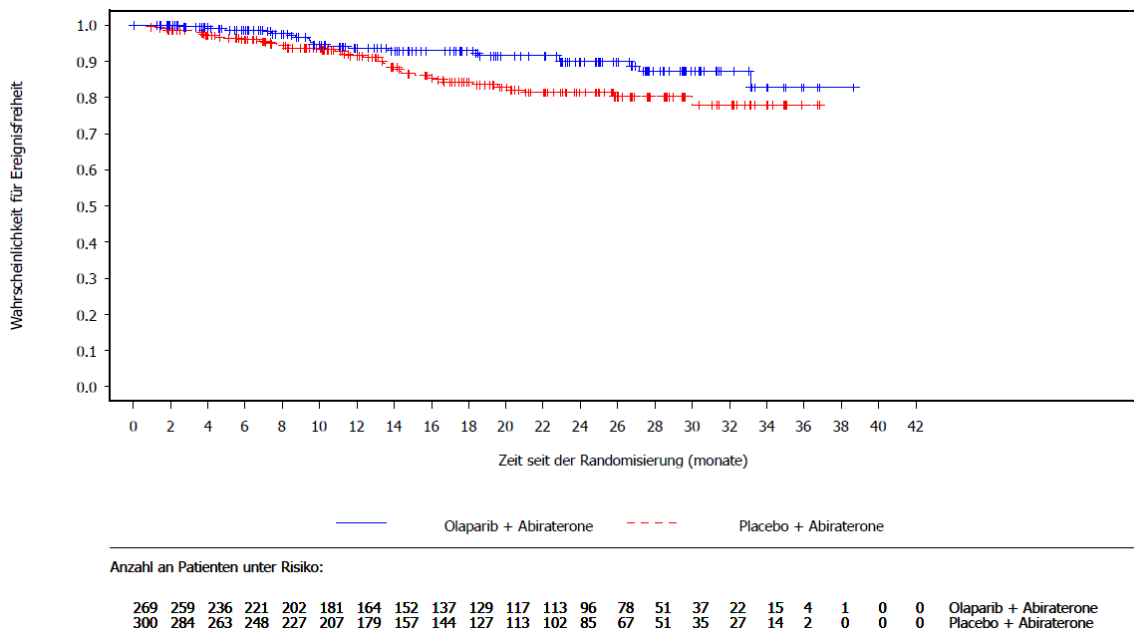


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse bei Patienten ≥ 65 Jahre – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022)

### I Anhang B.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

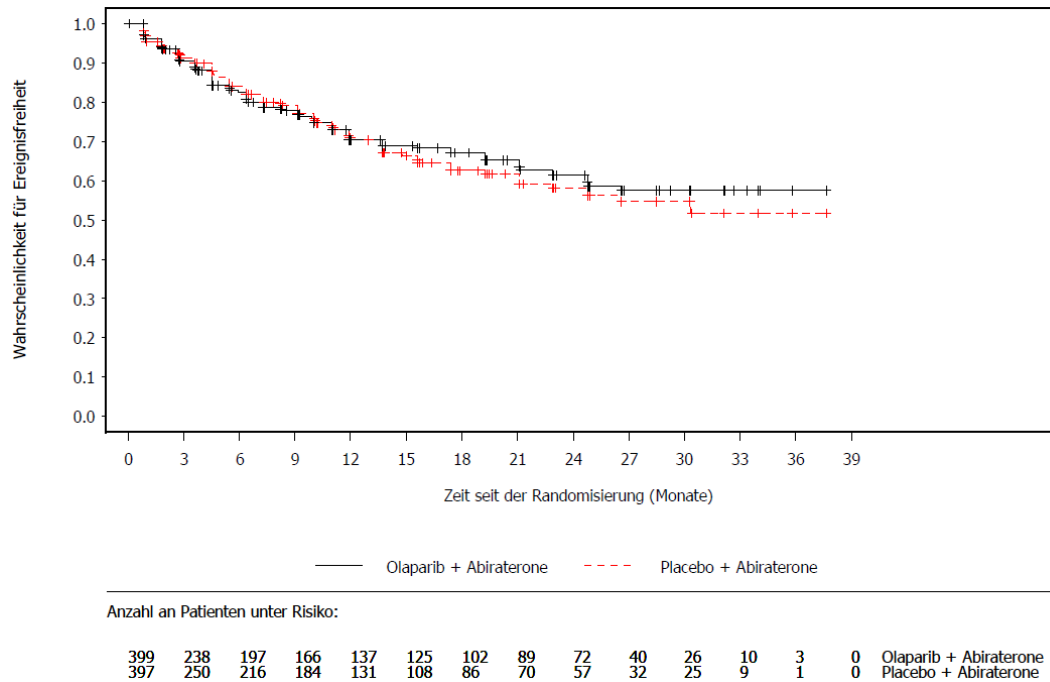


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt FACT-P Gesamtscore – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022)

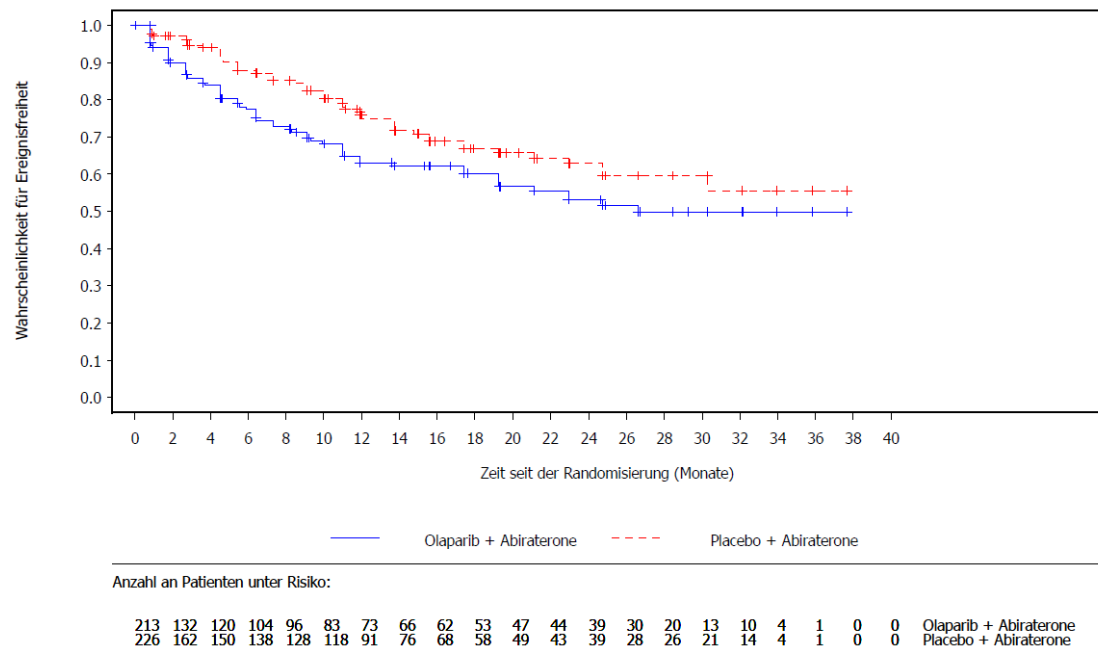


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt FACT-P Gesamtscore bei Patienten mit Knochenmetastasen (nur Knochen) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022)

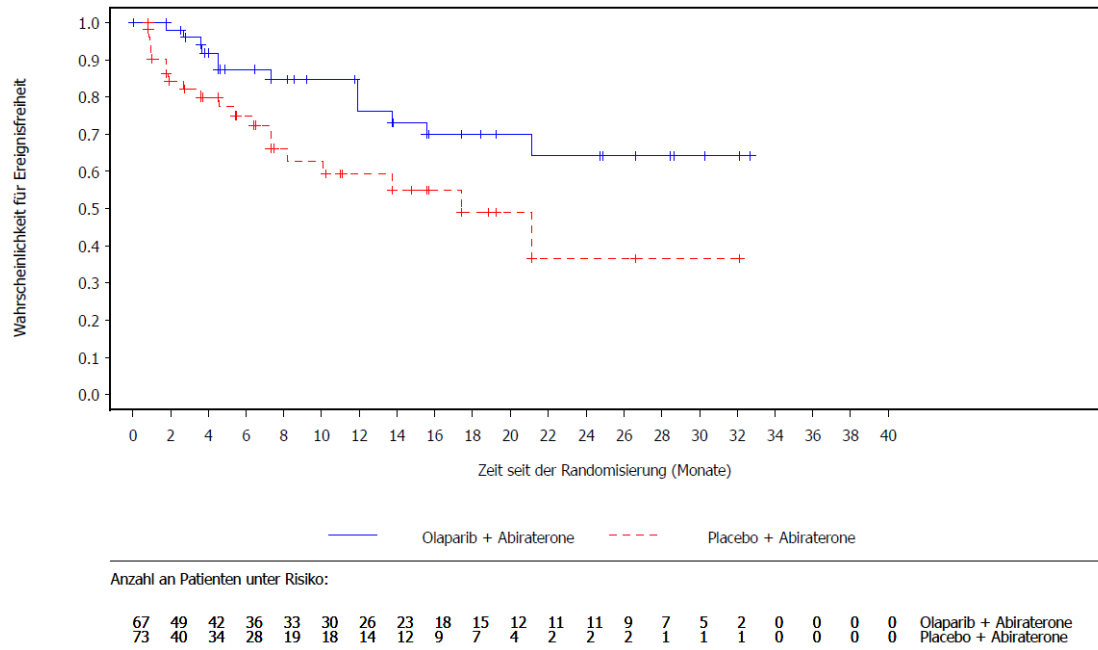


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt FACT-P Gesamtscore bei Patienten mit viszeralen Metastasen – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022)

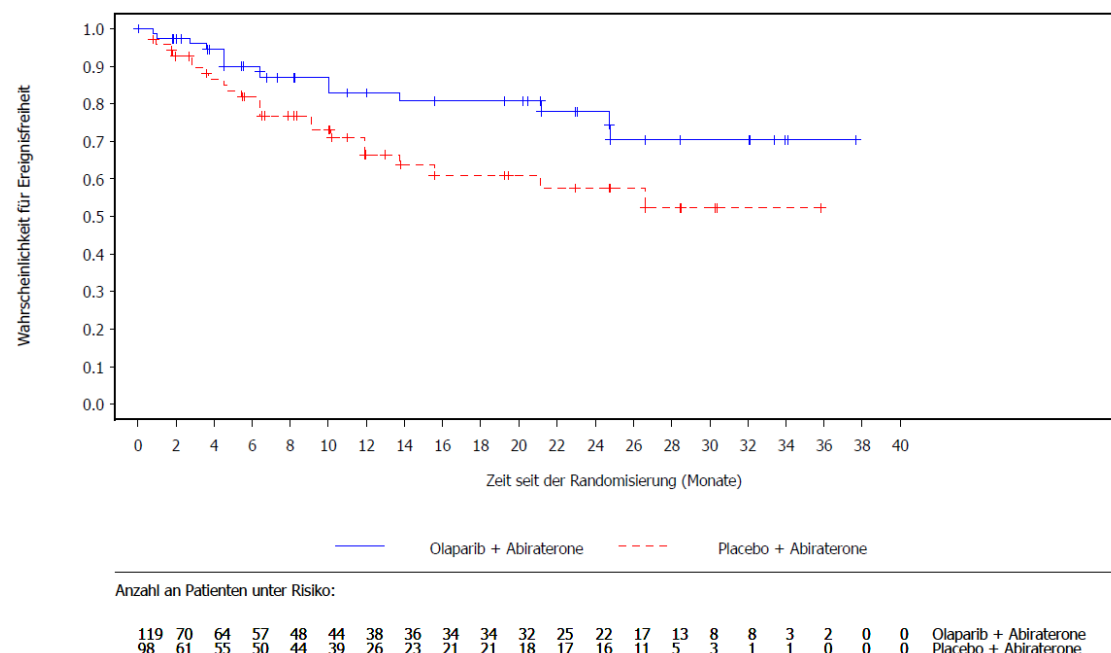


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt FACT-P Gesamtscore bei Patienten mit anderen Metastasen – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022)

**I Anhang B.4 Nebenwirkungen**

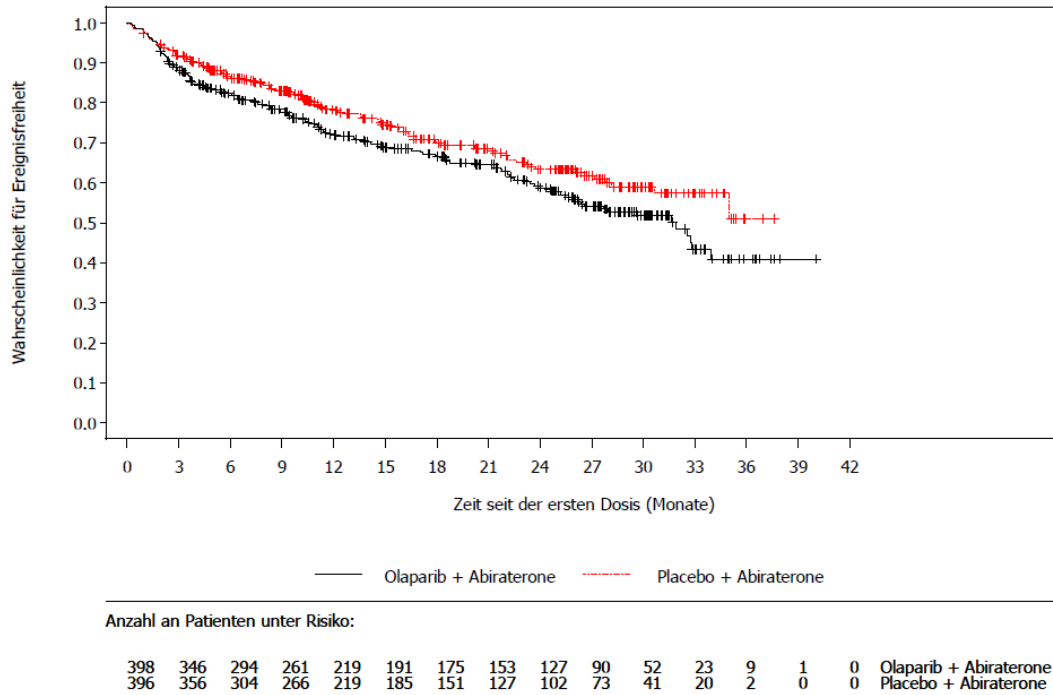


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022)

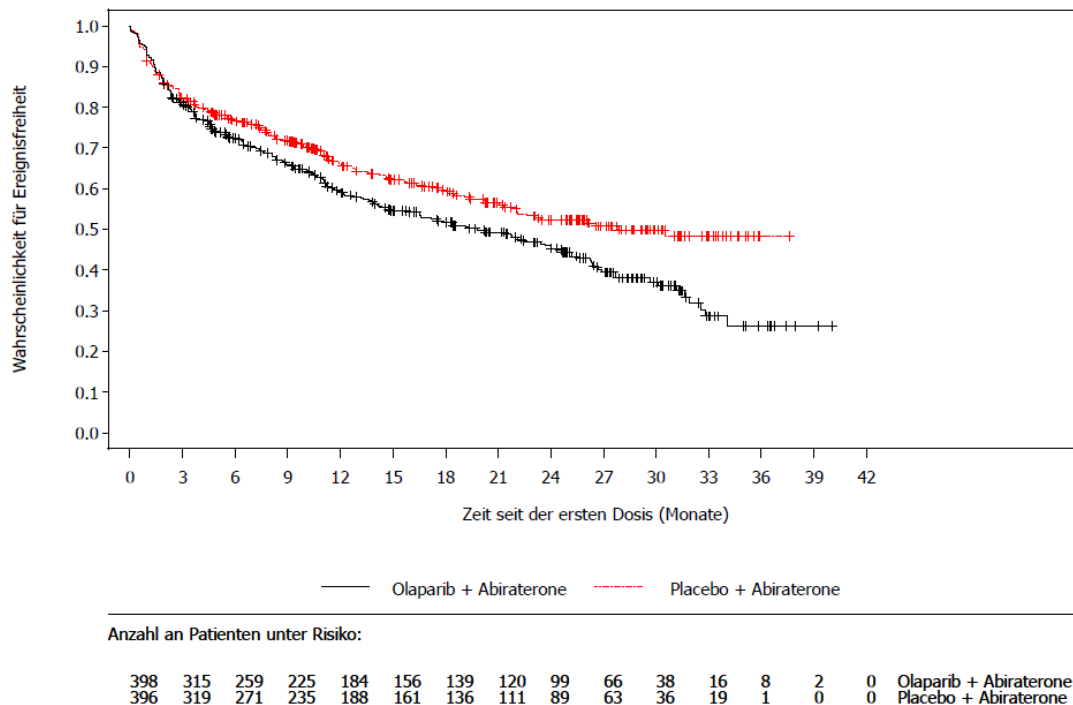


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022)

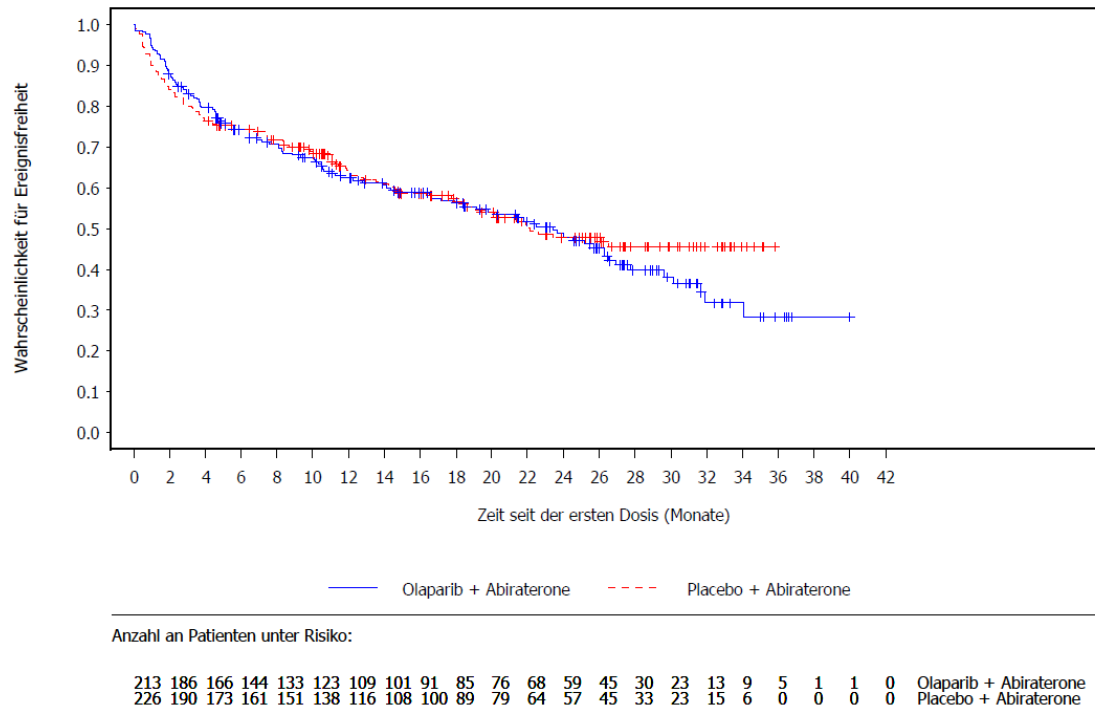


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs bei Patienten mit Knochenmetastasen (nur Knochen) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022)

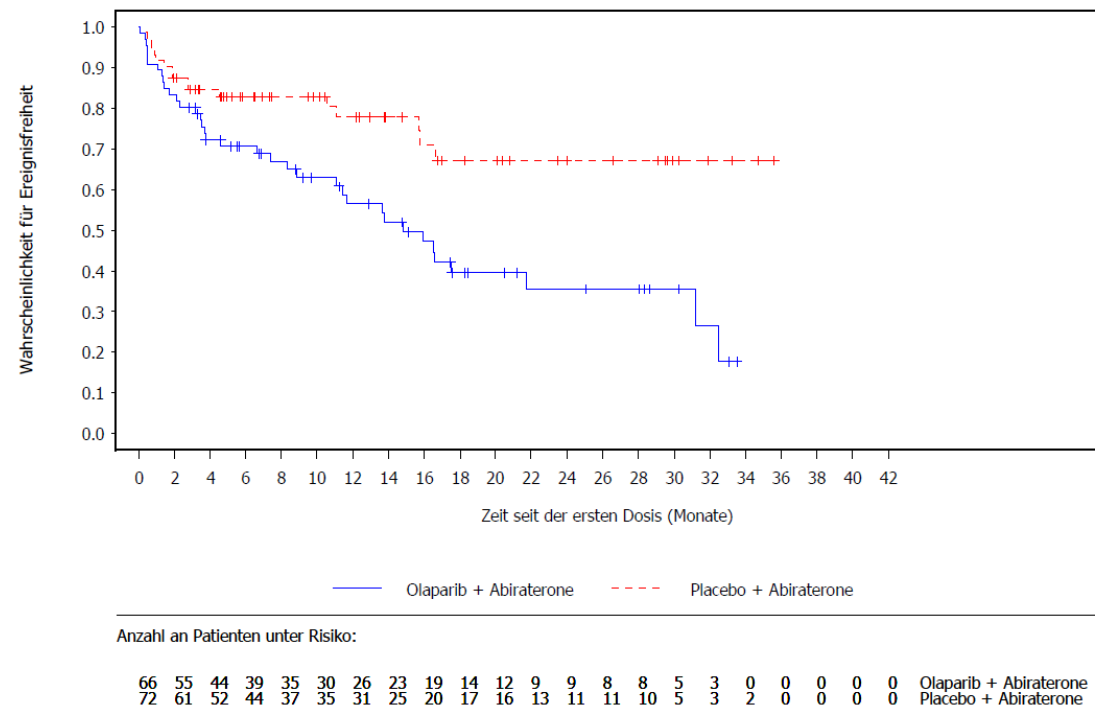


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs bei Patienten mit viszeralen Metastasen – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022)



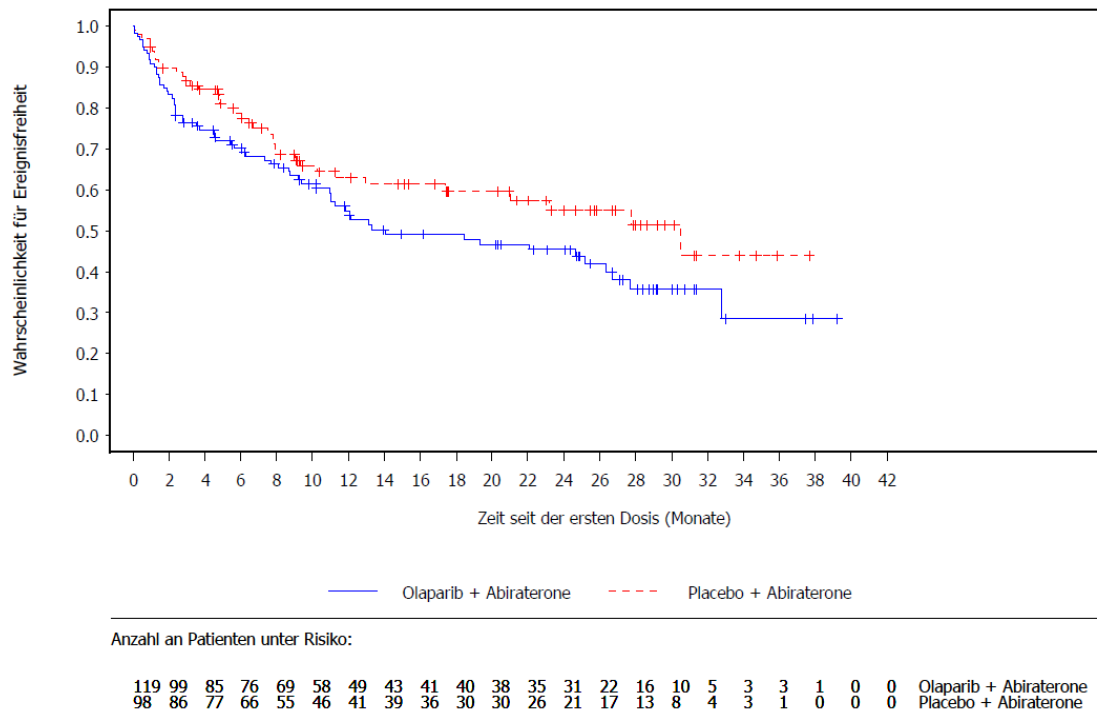


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs bei Patienten mit anderen Metastasen – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022)

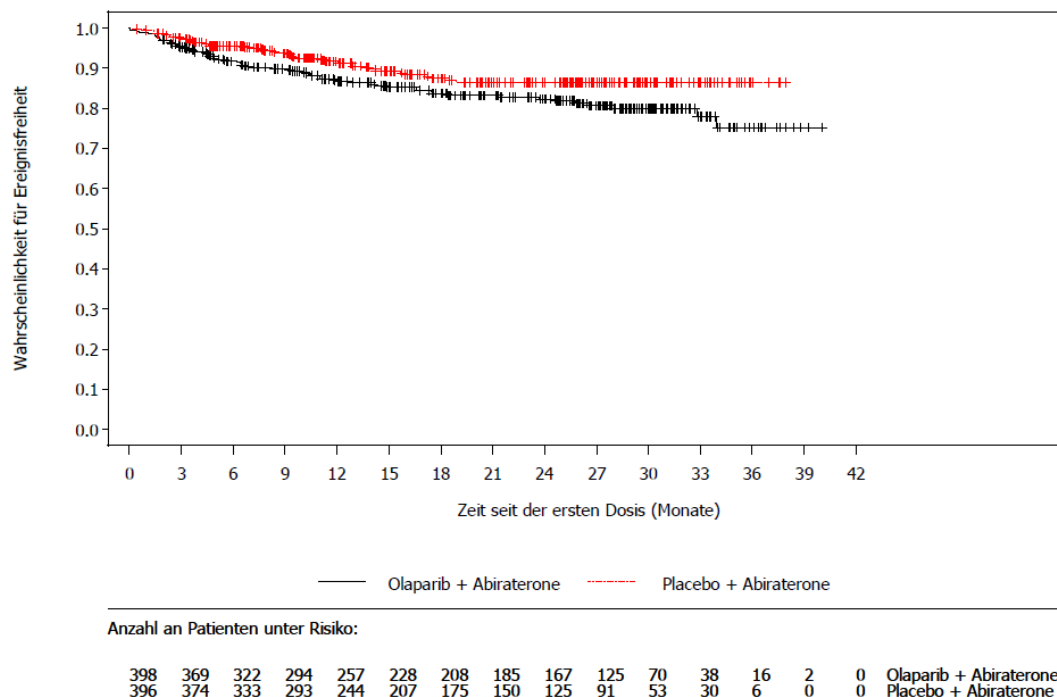


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022)

**I Anhang B.4.1 spezifische UEs**

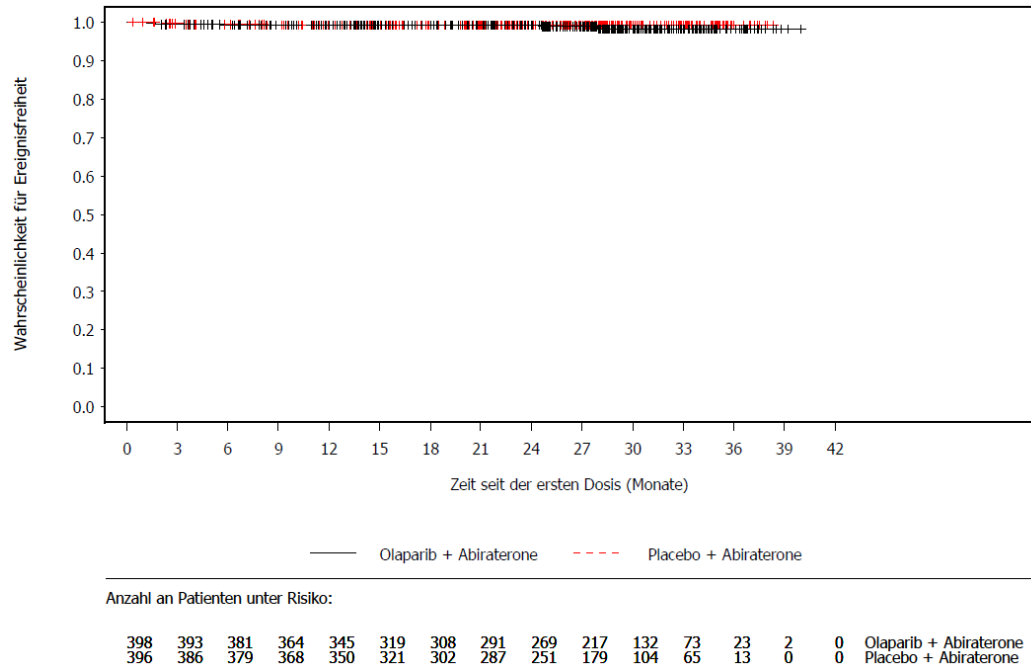


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Pneumonitis (UEs) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022)

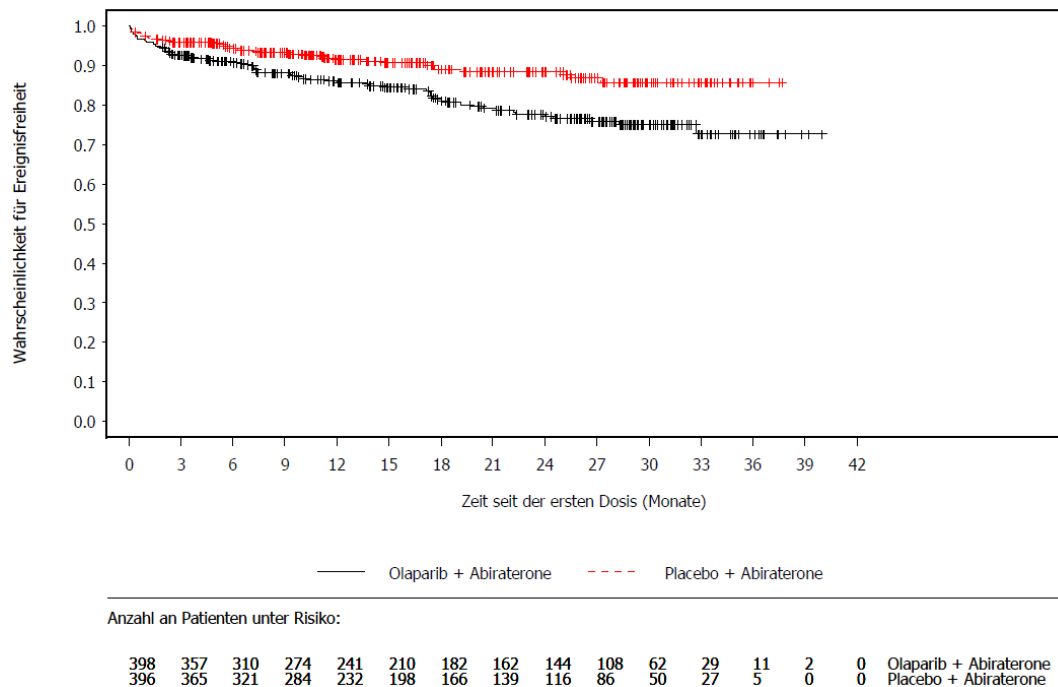


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (PT, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022)

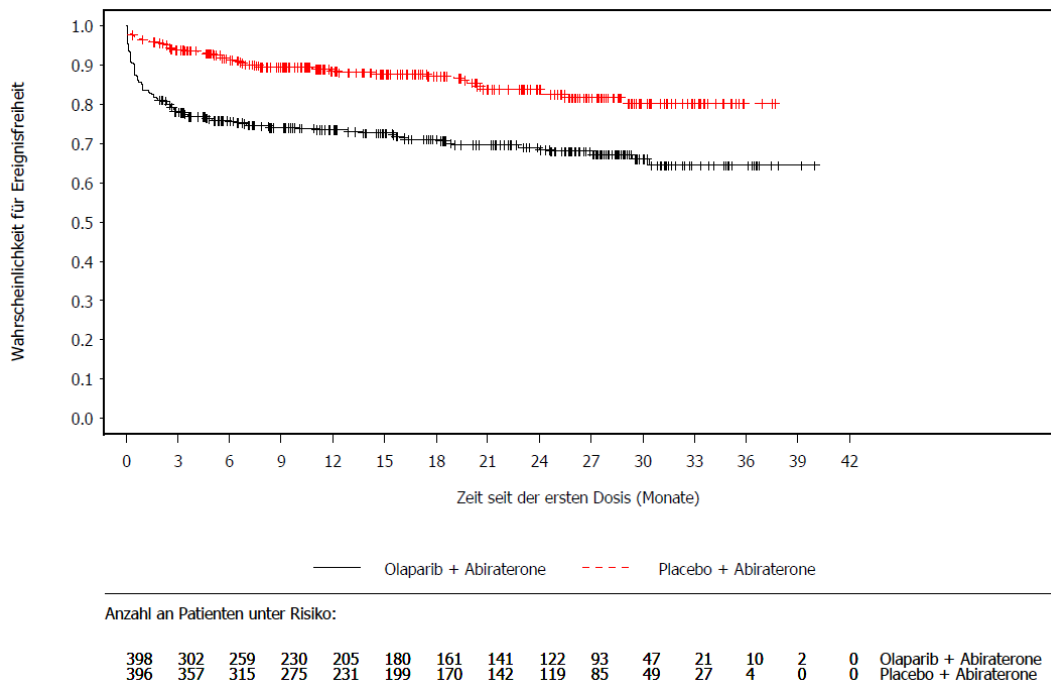


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit (PT, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022)

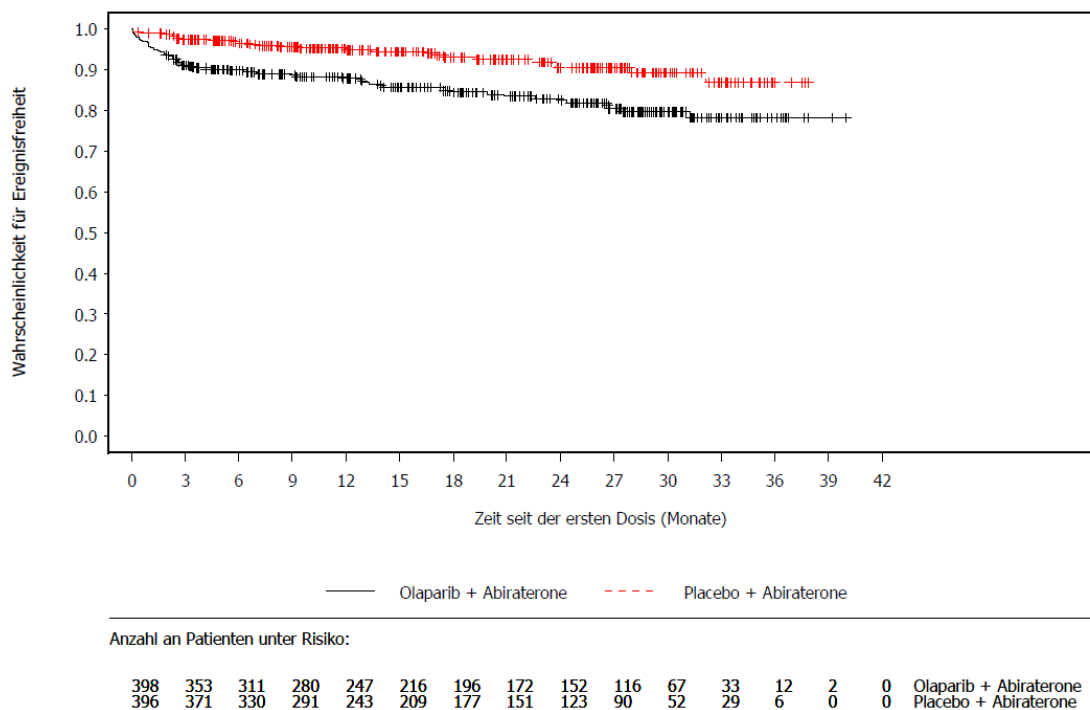


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetit vermindert (PT, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022)

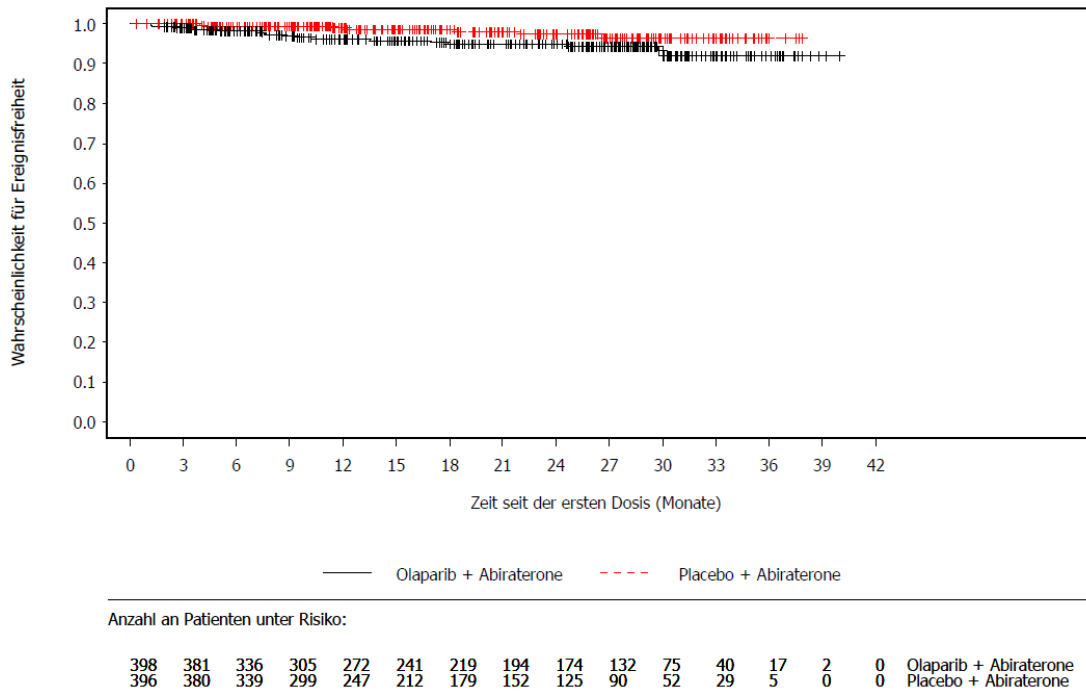


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022)

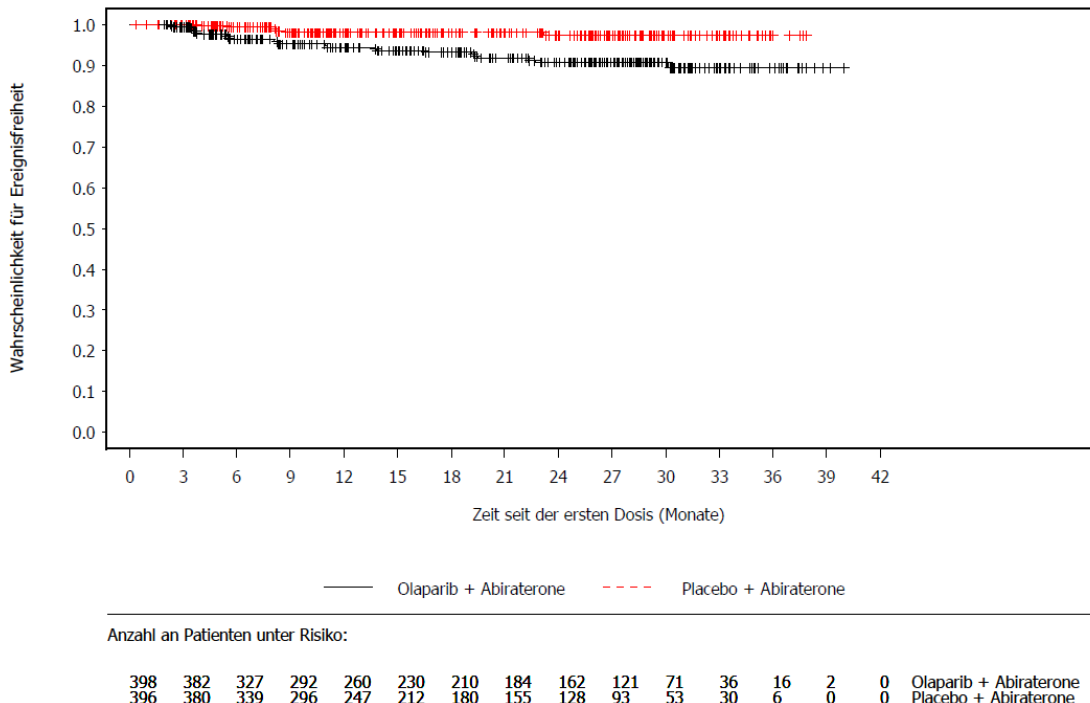


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Lungenembolie (PT, schwere UEs) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022)

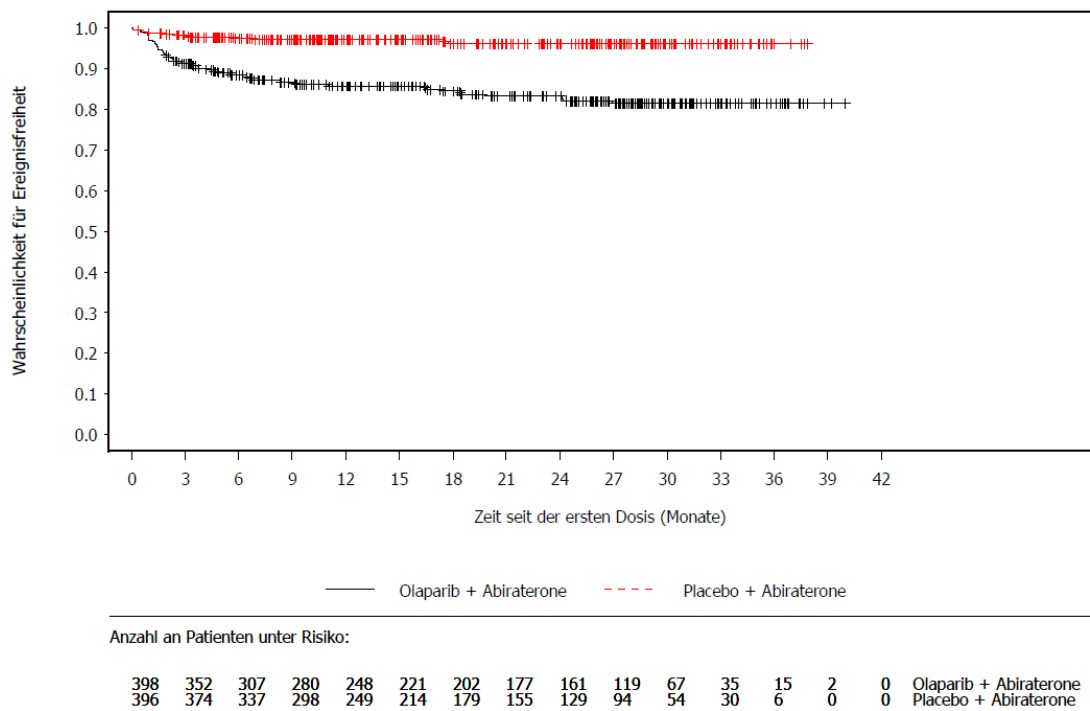


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Anämie (PT, schwere UEs) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 2. Datenschnitt (14.03.2022)

## I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 20: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Olaparib + Abirateron + P N = 398	Placebo + Abirateron + P N = 396
<b>SOC<sup>b</sup></b>		
<b>PT<sup>b</sup></b>		
<b>PROpel</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	389 (97,7)	378 (95,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	210 (52,8)	176 (44,4)
Asthenie	48 (12,1)	40 (10,1)
Ermüdung	112 (28,1)	78 (19,7)
Fieber	27 (6,8)	21 (5,3)
Ödem peripher	46 (11,6)	46 (11,6)
Unwohlsein	14 (3,5)	9 (2,3)
Augenerkrankungen	28 (7,0)	22 (5,6)
Endokrine Erkrankungen	13 (3,3)	6 (1,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	129 (32,4)	88 (22,2)
Dyspnoe	36 (9,0)	26 (6,6)
Husten	43 (10,8)	28 (7,1)
Lungenembolie	28 (7,0)	7 (1,8)
Nasenverstopfung	3 (0,8)	10 (2,5)
Schmerzen im Oropharynx	12 (3,0)	6 (1,5)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	17 (4,3)	21 (5,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	87 (21,9)	82 (20,7)
Ausschlag	11 (2,8)	14 (3,5)
Ausschlag makulopapulös	10 (2,5)	4 (1,0)
Pruritus	8 (2,0)	11 (2,8)
Trockene Haut	18 (4,5)	10 (2,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	96 (24,1)	77 (19,4)
Akute Nierenschädigung	12 (3,0)	9 (2,3)
Dysurie	20 (5,0)	17 (4,3)
Hämaturie	16 (4,0)	14 (3,5)
Harninkontinenz	10 (2,5)	9 (2,3)
Nykturie	14 (3,5)	7 (1,8)
Pollakisurie	14 (3,5)	12 (3,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	208 (52,3)	92 (23,2)
Anämie	189 (47,5)	69 (17,4)
Leukopenie	11 (2,8)	1 (0,3)
Lymphopenie	24 (6,0)	7 (1,8)

Tabelle 20: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Olaparib + Abirateron + P N = 398	Placebo + Abirateron + P N = 396
Neutropenie	20 (5,0)	4 (1,0)
Thrombozytopenie	13 (3,3)	11 (2,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	242 (60,8)	195 (49,2)
Abdominalschmerz	24 (6,0)	16 (4,0)
Bauch aufgetrieben	13 (3,3)	13 (3,3)
Diarrhoe	75 (18,8)	39 (9,8)
Dyspepsie	27 (6,8)	17 (4,3)
Erbrechen	55 (13,8)	36 (9,1)
Flatulenz	12 (3,0)	6 (1,5)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	13 (3,3)	15 (3,8)
Obstipation	71 (17,8)	58 (14,6)
Schmerzen Oberbauch	25 (6,3)	16 (4,0)
Stomatitis	10 (2,5)	2 (0,5)
Übelkeit	118 (29,6)	55 (13,9)
Erkrankungen des Nervensystems	142 (35,7)	108 (27,3)
Dysgeusie	24 (6,0)	7 (1,8)
Erinnerungsvermögen eingeschränkt	10 (2,5)	3 (0,8)
Kopfschmerzen	37 (9,3)	26 (6,6)
Parästhesie	10 (2,5)	4 (1,0)
Schwindelgefühl	45 (11,3)	25 (6,3)
Synkope	7 (1,8)	10 (2,5)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	17 (4,3)	12 (3,0)
Vertigo	10 (2,5)	5 (1,3)
Gefäßerkrankungen	126 (31,7)	126 (31,8)
Hitzewallung	35 (8,8)	49 (12,4)
Hypertonie	58 (14,6)	67 (16,9)
Hypotonie	17 (4,3)	9 (2,3)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	27 (6,8)	20 (5,1)
Herzerkrankungen	59 (14,8)	49 (12,4)
Palpitationen	11 (2,8)	3 (0,8)
Vorhofflimmern	22 (5,5)	12 (3,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	191 (48,0)	160 (40,4)
Bronchitis	10 (2,5)	4 (1,0)
COVID-19	34 (8,5)	23 (5,8)
Gastroenteritis	11 (2,8)	3 (0,8)



Tabelle 20: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Olaparib + Abirateron + P N = 398	Placebo + Abirateron + P N = 396
Grippe	10 (2,5)	7 (1,8)
Harnwegsinfektion	45 (11,3)	33 (8,3)
Infektion der oberen Atemwege	19 (4,8)	20 (5,1)
Nasopharyngitis	16 (4,0)	11 (2,8)
Pneumonie	24 (6,0)	11 (2,8)
Leber- und Gallenerkrankungen	16 (4,0)	22 (5,6)
Psychiatrische Erkrankungen	57 (14,3)	60 (15,2)
Angst	12 (3,0)	11 (2,8)
Depression	10 (2,5)	10 (2,5)
Schlaflosigkeit	30 (7,5)	27 (6,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	214 (53,8)	201 (50,8)
Arthralgie	56 (14,1)	75 (18,9)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	32 (8,0)	28 (7,1)
Knochenschmerzen	17 (4,3)	6 (1,5)
Muskelspasmen	33 (8,3)	19 (4,8)
Muskuläre Schwäche	13 (3,3)	7 (1,8)
Myalgie	21 (5,3)	22 (5,6)
Nackenschmerzen	15 (3,8)	6 (1,5)
Rückenschmerzen	80 (20,1)	76 (19,2)
Schmerz in einer Extremität	34 (8,5)	32 (8,1)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	11 (2,8)	6 (1,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	173 (43,5)	119 (30,1)
Appetit vermindert	64 (16,1)	28 (7,1)
Dehydratation	12 (3,0)	3 (0,8)
Diabetes mellitus	6 (1,5)	13 (3,3)
Hyperglykämie	27 (6,8)	27 (6,8)
Hypertriglyzeridämie	20 (5,0)	18 (4,5)
Hypokaliämie	31 (7,8)	16 (4,0)
Hypokalzämie	18 (4,5)	13 (3,3)
Hypophosphatämie	10 (2,5)	8 (2,0)
Untersuchungen	158 (39,7)	149 (37,6)
Alanin-Aminotransferase erhöht	14 (3,5)	28 (7,1)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	20 (5,0)	21 (5,3)
Amylase erhöht	15 (3,8)	18 (4,5)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	15 (3,8)	22 (5,6)

Tabelle 20: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Olaparib + Abirateron + P N = 398	Placebo + Abirateron + P N = 396
Bilirubin im Blut erhöht	15 (3,8)	9 (2,3)
Elektrokardiogramm QT verlängert	14 (3,5)	2 (0,5)
Gewicht erhöht	5 (1,3)	10 (2,5)
Gewicht erniedrigt	25 (6,3)	15 (3,8)
Kreatinin im Blut erhöht	28 (7,0)	18 (4,5)
Leukozytenzahl erniedrigt	25 (6,3)	10 (2,5)
Lymphozytenzahl erniedrigt	32 (8,0)	16 (4,0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	16 (4,0)	7 (1,8)
Thrombozytenzahl vermindert	10 (2,5)	5 (1,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	108 (27,1)	84 (21,2)
Hauteinriss	11 (2,8)	5 (1,3)
Kontusion	28 (7,0)	16 (4,0)
Rippenfraktur	7 (1,8)	11 (2,8)
Sturz	26 (6,5)	27 (6,8)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind  
 b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen  
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; P: Prednison oder Prednisolon;  
 PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 21: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Olaparib + Abirateron + P N = 398	Placebo + Abirateron + P N = 396
<b>SOC<sup>b</sup></b>		
<b>PT<sup>b</sup></b>		
<b>PROpel</b>		
<b>Gesamtrate SUEs</b>	154 (38,7)	117 (29,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (3,0)	10 (2,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	21 (5,3)	8 (2,0)
Lungenembolie	14 (3,5)	3 (0,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	8 (2,0)	10 (2,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	30 (7,5)	6 (1,5)
Anämie	23 (5,8)	3 (0,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (3,3)	11 (2,8)
Erkrankungen des Nervensystems	12 (3,0)	15 (3,8)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	13 (3,3)	7 (1,8)
Herzerkrankungen	15 (3,8)	13 (3,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	63 (15,8)	40 (10,1)
COVID-19	14 (3,5)	10 (2,5)
Pneumonie	11 (2,8)	4 (1,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	13 (3,3)	5 (1,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	10 (2,5)	6 (1,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	19 (4,8)	7 (1,8)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; P: Prednison oder Prednisolon; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 22: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Olaparib + Abirateron + P N = 398	Placebo + Abirateron + P N = 396
<b>PROpel</b>		
<b>Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</b>	210 (52,8)	160 (40,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	15 (3,8)	12 (3,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	35 (8,8)	11 (2,8)
Lungenembolie	28 (7,0)	7 (1,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	11 (2,8)	9 (2,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	71 (17,8)	21 (5,3)
Anämie	63 (15,8)	13 (3,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	19 (4,8)	12 (3,0)
Erkrankungen des Nervensystems	12 (3,0)	16 (4,0)
Gefäßerkrankungen	20 (5,0)	14 (3,5)
Hypertonie	15 (3,8)	14 (3,5)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	10 (2,5)	9 (2,3)
Herzerkrankungen	17 (4,3)	11 (2,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	56 (14,1)	38 (9,6)
COVID-19	14 (3,5)	8 (2,0)
Pneumonie	10 (2,5)	3 (0,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	15 (3,8)	10 (2,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	31 (7,8)	21 (5,3)
Untersuchungen	42 (10,6)	33 (8,3)
Lymphozytenzahl erniedrig	13 (3,3)	5 (1,3)
Neutrophilenzahl erniedrigt	10 (2,5)	3 (0,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	16 (4,0)	7 (1,8)
a. Ereignisse, die bei $\geq 10$ Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen  CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; P: Prednison oder Prednisolon; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Olaparib + Abirateron + P N = 398	Placebo + Abirateron + P N = 396
<b>SOC<sup>b</sup></b>		
<b>PT<sup>b</sup></b>		
<b>PROpel</b>		
<b>Gesamtrate Abbruch wegen UEs</b>	65 (16,3)	41 (10,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (1,3)	4 (1,0)
Asthenie	0 (0)	2 (0,5)
Ermüdung	3 (0,8)	1 (0,3)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1 (0,3)	1 (0,3)
Leistung vermindert	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (1,0)	4 (1,0)
Akutes Lungenödem	0 (0)	1 (0,3)
Dyspnoe	1 (0,3)	0 (0)
Interstitielle Lungenerkrankung	0 (0)	1 (0,3)
Lungenembolie	0 (0)	1 (0,3)
Pneumonitis	3 (0,8)	1 (0,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0 (0)	1 (0,3)
Kutane Vaskulitis	0 (0)	1 (0,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (0,5)	2 (0,5)
Akute Nierenschädigung	1 (0,3)	1 (0,3)
Chronische Nierenerkrankung	0 (0)	1 (0,3)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	20 (5,0)	3 (0,8)
Anämie	17 (4,3)	3 (0,8)
Leukopenie	1 (0,3)	0 (0)
Lymphopenie	3 (0,8)	0 (0)
Neutropenie	1 (0,3)	0 (0)
Thrombozytopenie	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (0,8)	3 (0,8)
Bauch aufgetrieben	0 (0)	1 (0,3)
Kolitis ulcerosa	0 (0)	1 (0,3)
Magengeschwür mit Perforation	1 (0,3)	0 (0)
Obstipation	0 (0)	1 (0,3)
Übelkeit	1 (0,3)	0 (0)
Ulkus duodeni	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (0,8)	2 (0,5)

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Olaparib + Abirateron + P N = 398	Placebo + Abirateron + P N = 396
Dysgeusie	1 (0,3)	0 (0)
Epilepsie	1 (0,3)	0 (0)
Ischämischer Schlaganfall	0 (0)	1 (0,3)
Kopfschmerzen	1 (0,3)	0 (0)
Thalamusinfarkt	0 (0)	1 (0,3)
Gefäßerkrankungen	2 (0,5)	0 (0)
Aortendissektion	1 (0,3)	0 (0)
Hypotonie	1 (0,3)	0 (0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (0,8)	1 (0,3)
Adenokarzinom der Lunge	1 (0,3)	0 (0)
Bösartiges Melanom	1 (0,3)	0 (0)
Neuroendokrines Karzinom der Haut	1 (0,3)	0 (0)
Oropharyngealkarzinom	0 (0)	1 (0,3)
Herzerkrankungen	5 (1,3)	4 (1,0)
Akuter Myokardinfarkt	1 (0,3)	2 (0,5)
Akutes Koronarsyndrom	0 (0)	1 (0,3)
Ventrikuläre Extrasystolen	1 (0,3)	0 (0)
Vorhofflattern	1 (0,3)	0 (0)
Vorhofflimmern	2 (0,5)	1 (0,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	13 (3,3)	0 (0)
Bakterielle Sepsis	1 (0,3)	0 (0)
COVID-19	4 (1,0)	0 (0)
Harnwegsinfektion	1 (0,3)	0 (0)
Pneumocystis jirovecii-Pneumonie	3 (0,8)	0 (0)
Pneumonie	2 (0,5)	0 (0)
Pneumonie durch Bakterien	1 (0,3)	0 (0)
Sepsis	1 (0,3)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0)	4 (1,0)
Arzneimittelbedingter Leberschaden	0 (0)	1 (0,3)
Gallengangsstein	0 (0)	1 (0,3)
Leberfunktion anomal	0 (0)	1 (0,3)
Lebertoxizität	0 (0)	1 (0,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (0,3)	5 (1,3)
Arthralgie	0 (0)	3 (0,8)

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Olaparib + Abirateron + P N = 398	Placebo + Abirateron + P N = 396
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	0 (0)	2 (0,5)
Myopathie	1 (0,3)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (0,8)	3 (0,8)
Appetit vermindert	1 (0,3)	2 (0,5)
Dehydratation	1 (0,3)	0 (0)
Hypertriglyzeridämie	0 (0)	1 (0,3)
Hypophosphatämie	1 (0,3)	0 (0)
Untersuchungen	5 (1,3)	8 (2,0)
Alanin-Aminotransferase erhöht	1 (0,3)	4 (1,0)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	1 (0,3)	0 (0)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	1 (0,3)	3 (0,8)
Elektrokardiogramm QT verlängert	1 (0,3)	0 (0)
Kreatinin im Blut erhöht	0 (0)	1 (0,3)
Lymphozytenzahl erniedrigt	2 (0,5)	2 (0,5)
Renale Kreatininclearance vermindert	0 (0)	1 (0,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (0,8)	0 (0)
Fraktur eines Halswirbels	1 (0,3)	0 (0)
Kraniozerebrale Verletzung	1 (0,3)	0 (0)
Strahlenbedingte Pneumonitis	1 (0,3)	0 (0)

a. Wenn einer der Wirkstoffe vorzeitig abgesetzt wurde, galt die gesamte Therapie als abgebrochen.  
 b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen  
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff;  
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

## I Anhang D Eigene Berechnungen

Olaparib+Abirateron+P vs. Placebo+Abirateron+P  
 FACT-P Gesamtscore: Subgruppenmerkmal Metastasen

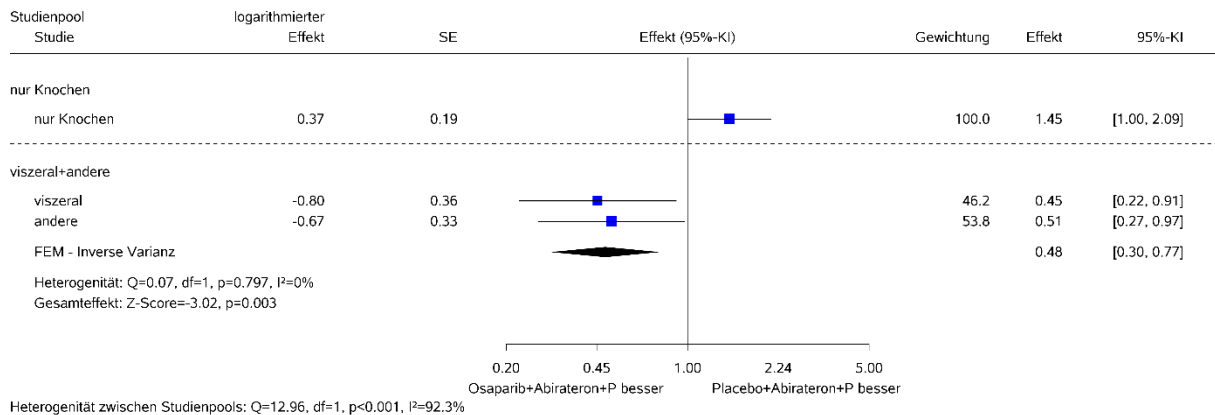


Abbildung 27: Eigene Berechnung zur Zusammenfassung der Subgruppen der Patienten mit viszeralem Metastasen und anderen Metastasen für den Endpunkt FACT-P Gesamtscore

Olaparib+Abirateron+P vs. Placebo+Abirateron+P  
 schwere UEs: Subgruppenmerkmal Metastasen

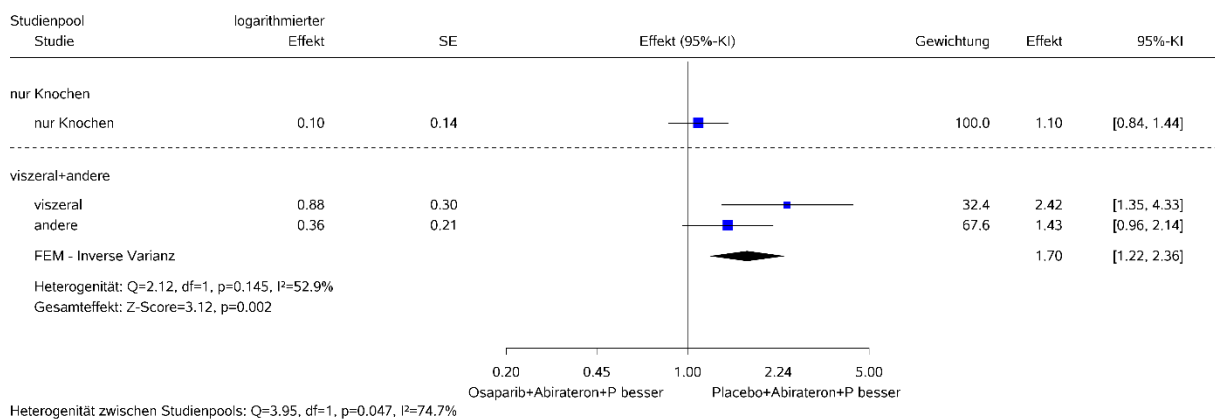


Abbildung 28: Eigene Berechnung zur Zusammenfassung der Subgruppen der Patienten mit viszeralem Metastasen und anderen Metastasen für den Endpunkt schwere UEs



## **I Anhang E    Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

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

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

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

*Es wird empfohlen, die Therapie bis zur Progression der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortzuführen.*

*Bei älteren Patienten ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich.*

*Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion beträgt die empfohlene Lynparza-Dosis 200 mg (zwei 100 mg-Tabletten) zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 400 mg).*

*Lynparza kann Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion ohne Anpassung der Dosierung gegeben werden.*

*Lynparza wird für die Anwendung bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz nicht empfohlen.*

*Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation A oder B) kann Lynparza ohne Dosisanpassung angewendet werden. Für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation C) wird Lynparza nicht empfohlen.*

*Gegenanzeigen bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, bei Stillen während der Behandlung und 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis.*

*Patienten sollten die Behandlung mit Lynparza erst beginnen, wenn sie sich von der hämatologischen Toxizität aufgrund einer vorangegangenen Krebstherapie erholt haben. Eine Untersuchung des großen Blutbilds bei Behandlungsbeginn und nachfolgende monatliche Kontrollen werden für die ersten 12 Behandlungsmonate sowie danach in periodischen Abständen empfohlen. Weitere Vorsichtsmaßnahmen und Empfehlungen zum Umgang mit hämatologischer Toxizität sind Abschnitt 4.4 der Fachinformation zu entnehmen.*

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

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

*Wenn Patienten neue oder sich verschlechternde Atemwegssymptome wie Dyspnoe, Husten und Fieber entwickeln oder wenn ein abnormer Befund beim Thorax-Röntgen festgestellt wird, sollte die Behandlung mit Lynparza unterbrochen und eine unverzügliche Untersuchung eingeleitet werden. Bei einer bestätigten Pneumonitis sollte Lynparza abgesetzt und der Patient entsprechend behandelt werden.*

*Die gleichzeitige Anwendung von Lynparza und starken oder moderaten Cytochrom P450 (CYP)3A-Inhibitoren wird nicht empfohlen. Wenn ein starker oder moderater CYP3A-Inhibitor gleichzeitig angewendet werden muss, sollte die Dosis von Lynparza reduziert werden.*

*Die gleichzeitige Anwendung von Lynparza und starken oder moderaten CYP3A-Induktoren wird nicht empfohlen. Die Wirksamkeit von Lynparza kann erheblich reduziert sein.“*

## **Teil II: Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.9
II 1.3.3 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	II.11
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patienten.....	II.11
II 1.3.5 Anzahl der Patienten – Zusammenfassung .....	II.12
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.18</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.19</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.12
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.16

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADT	Androgendeprivationstherapie
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BRCA	Breast Cancer Associated Gene (Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen)
DDD	Defined daily Dose (definierte Tagesdosis)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin-freisetzendes Hormon
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
mCRPC	metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
TNM	Klassifikation von malignen Tumoren (Tumorgröße, Lymphknotenbefall und Metastasen)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Das Prostatakarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Demnach wird Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, angewendet.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in 2 Teilpopulationen

- Erwachsene mit unvorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist (Fragestellung 1)
- Erwachsene mit vorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist (Fragestellung 2)

Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass die individuelle therapeutische Entscheidung in der Zielpopulation gegen eine alleinige Fortführung der konventionellen Androgendeprivation (ADT) [„abwartendes Vorgehen“] getroffen wurde. Zudem wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass eine bestehende konventionelle ADT (operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch Therapie mit Gonadotropin freisetzendes Hormon[GnRH]-Agonisten oder GnRH-Antagonisten) fortgeführt wird.

Die oben beschriebene Unterteilung der Zielpopulation erfolgte nach Einreichung des Dossiers. In Modul 3 A des Dossiers liegen keine Angaben zu den Teilpopulationen vor.

### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU erläutert, dass ein kurativer Therapieansatz nach Entwicklung einer Kastrationsresistenz und einer metastasierten Erkrankung trotz therapeutischer Fortschritte nicht verfügbar ist. Für die betroffene Patientengruppe bestehe ein hoher ungedeckter Bedarf an neuen Therapieoptionen, die das Fortschreiten der Erkrankung samt damit einhergehender psychischer und physischer Belastungen hinauszögern und sich auch positiv auf das Gesamtüberleben auswirken können.

## II 1.3 Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

### II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Personenzahl)
1	25-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms im Jahr 2023, davon	–	809 894
2	Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom, davon	9,94	80 503
3	Patienten mit mCRPC, davon	10,88–13,32	8759–10 723
4	Patienten, für die eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist; davon	93,38–93,44	8179–10 020
5	Patienten, für die eine Therapie mit Olaparib + Abirateron infrage kommt (= Zielpopulation), davon	52,15–55,58	4265–5569
6	Patienten in der GKV-Zielpopulation	88,05	3756–4903

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

#### Schritt 1: 25-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms

Zunächst zieht der pU Daten zur 25-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) heran. Er entnimmt die rohen Raten (pro 100 000 Männer) der Jahre 2015 bis 2019 [2]. Mithilfe einer linearen Regression schätzt er auf dieser Datenbasis die entsprechende Prävalenzrate für das Jahr 2023.

Des Weiteren zieht der pU für das Jahr 2023 die Angaben des Statistischen Bundesamts zum vorausberechneten Bevölkerungsstand (BEV-VARIANTE-02 [G2-L2-W2]: Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung) mit Abruf vom 01.12.2022 (Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung) heran [3]. Daraus entnimmt er die Anzahl aller Männer für das Jahr 2023 und überträgt darauf die geschätzte Prävalenzrate zum Prostatakarzinom. Es resultiert eine Anzahl von 809 894 Patienten mit Prostatakarzinom, die der pU für die weiteren Herleitungsschritte zugrunde legt.

#### Datenbasis für die Herleitungsschritte 2 bis 5

Die Datenbasis für die Herleitungsschritte 2 bis 5 bildet die Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef), die anonymisierte Routinedaten von ca. 60 verschiedenen Krankenkassen in Deutschland enthält. Aus diesem Datenpool wurde eine in Bezug auf Alter und Geschlecht für die deutsche Gesamtbevölkerung repräsentative Stichprobe von ca. 4 Millionen gesetzlich Versicherten extrahiert. Daraus wurden zunächst alle Versicherten, die im Zeitraum von 01.01.2016 bis 31.12.2021 kontinuierlich beobachtbar



waren, eingeschlossen; auch diejenigen, die im Jahr 2021 verstorben sind [4]. Anschließend wurden männliche Personen ausgewählt, die folgende Kriterien erfüllten:

- am 31.12.2021 mindestens 18 Jahre alt
- im Jahr 2021 mit mindestens 1 Diagnosecode C61 (Bösartige Neubildung der Prostata) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM)
  - im stationären Bereich als Haupt- oder Nebendiagnose und / oder
  - im ambulanten Bereich als gesicherte Diagnose.

Die ermittelte Gruppe der erwachsenen männlichen Patienten mit der Diagnose Prostatakarzinom im Jahr 2021 (39 126 Patienten) bildet die Basispopulation für die Erhebung von Anteilswerten für die Herleitungsschritte 2 bis 5 [4]:

### **Schritt 2: Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom**

Zunächst wurden alle Patienten mit mindestens 1 der folgenden ICD-10-GM-Diagnosecodes für Metastasen zwischen dem 01.01.2021 und dem 31.12.2021 berücksichtigt:

- C77.- Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung der Lymphknoten
- C78.- Sekundäre bösartige Neubildung der Atmungs- und Verdauungsorgane
- C79.- Sekundäre bösartige Neubildung an sonstigen und nicht näher bezeichneten Lokalisationen

Aus der Basispopulation der GKV-Routinedatenanalyse (erwachsene männliche Patienten mit der Diagnose Prostatakarzinom im Jahr 2021) wurde somit ein Anteil von 9,94 % der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom gewonnen. Durch Übertragung dieses Anteilswertes auf die Patienten aus Schritt 1 (25-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms in Deutschland) ergibt sich eine Anzahl von 80 503 Patienten mit einem metastasierten Prostatakarzinom.

### **Schritt 3: Patienten mit mCRPC**

Die Ermittlung des Anteils der Patienten mit einer kastrationsresistenten Erkrankung erfolgte anhand von 2 Auswahlritten:

#### **a) Patienten mit einer medikamentösen oder operativen Kastration**

Der pU nimmt an, dass sich bei Patienten mit einer medikamentösen Kastration nach durchschnittlich 2 bis 3 Jahren eine Kastrationsresistenz der Erkrankung entwickelt [5]. Diesen Zeitraum bis zur Kastrationsresistenz nimmt der pU auch für eine operative Kastration an. Um die Patienten mit einer kastrationsresistenten Erkrankung im Rahmen einer medikamentösen

oder operativen Kastration für das Betrachtungsjahr 2021 aufzugreifen, wurden folgende Kriterien ausgewählt:

- Kastrationsresistenz durch eine medikamentöse Kastration:
  - mindestens 2 Verschreibungen einer ADT pro Jahr innerhalb des Zeitraums 01.01.2018 bis 31.12.2020 (Obergrenze)
  - mindestens 2 Verschreibungen einer ADT pro Jahr innerhalb des Zeitraums 01.01.2018 bis 31.12.2020 und mindestens 1 Verschreibung einer ADT vom 01.01.2017 bis 31.12.2017 (Untergrenze)

Folgende Wirkstoffe wurden für eine ADT ausgewählt (identifiziert über die spezifischen Anatomisch-therapeutisch-chemischen-Codes [ATC-Codes<sup>1</sup>]: Buserelin, Leuprorelin, Goserelin, Triptorelin, Histrelin, Leuprorelin und Bicalutamid, Abarelix, Degarelix, Flutamid, Bicalutamid, Cyproteron.

- Kastrationsresistenz durch eine operative Kastration:
  - eine Orchiectomie bis zum 31.12.2018 (Obergrenze)
  - eine Orchiectomie bis zum 31.12.2017 (Untergrenze)

Dazu wurde der Operationen-und-Prozedurenschlüssel[OPS]-Code 5-622 herangezogen.

#### ***b) Patienten mit einer für das Stadium mCRPC spezifischen Therapie***

Der pU erläutert, dass durch den vorangegangenen Auswahlsschritt a) dennoch Patienten mit einem hormonsensitiven Tumor, die nicht der Zielpopulation zugehören, aufgegriffen worden sein könnten. Daher schloss sich ein weiterer Selektionsschritt an, bei dem nur Patienten mit einer für das Stadium mCRPC spezifischen Therapie ausgewählt wurden. Es musste mindestens 1 Verschreibung der folgenden Wirkstoffe (identifiziert über spezifische ATC-Codes<sup>1</sup>) zwischen dem 01.01.2021 und dem 31.12.2021 vorliegen:

- Abirateron,
- Enzalutamid,
- Docetaxel,
- Cabazitaxel,
- Olaparib und / oder
- Radium-223

---

<sup>1</sup> Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Als Datengrundlage diente die Version des Jahres 2021.

Aus den Auswahlritten a) und b) ergibt sich ein Anteilswert von 10,88 % bis 13,32 % der Patienten mit mCRPC bezogen auf die Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom. Dies entspricht einer Anzahl von 8759 bis 10 732 Patienten mit mCRPC.

#### **Schritt 4: Patienten, für die eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist**

Für die Patientengruppe, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, wurden Patienten ausgeschlossen, die zwischen dem 01.01.2021 und dem 31.12.2021 mindestens 1 Verschreibung folgender Wirkstoffe erhalten haben:

- Docetaxel oder
- Cabazitaxel

Patienten, die in diesem Zeitraum zunächst Abirateron, Enzalutamid oder Olaparib und anschließend Docetaxel oder Cabazitaxel verschrieben bekamen, wurden nicht ausgeschlossen.

Es wurde ein Anteilswert von 93,38 % bis 93,44 % derjenigen Patienten ermittelt, die anhand dieser Kriterien nicht ausgeschlossen wurden. Somit ergibt sich laut pU eine Anzahl von 8179 bis 10 020 Patienten, für die eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.

#### **Schritt 5: Patienten, für die eine Therapie mit Olaparib + Abirateron infrage kommt**

Olaparib wird laut Fachinformation in dem hier betrachteten Anwendungsgebiet in Kombination mit Abirateron (und Prednison oder Prednisolon) verabreicht [1]. Der pU erläutert, dass nur Patienten von der Zielpopulation umfasst sind, für die eine Therapie mit Abirateron infrage kommt. Es wurden daher diejenigen Patienten identifiziert, die im Jahr 2021 mindestens 1 Verschreibung von Abirateron erhalten haben.

Daraus resultiert eine Anzahl von 4265 bis 5569 Patienten (52,15 % bis 55,58 % der Patienten aus Schritt 4), die laut pU der Zielpopulation entsprechen.

#### **Schritt 6: Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 88,05 % an der Gesamtbevölkerung in Deutschland [6,7] weist der pU eine Anzahl von 3756 bis 4903 Patienten in der GKV-Zielpopulation aus.

#### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ist unterschätzt. Dies resultiert aus Herleitungsschritt 5 mit einer zu starken Eingrenzung der GKV-Zielpopulation. Dieser und weitere kritische Aspekte werden nachfolgend erläutert:

### **Zu Schritt 2: Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom**

Der ermittelte Anteilswert für die Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom ist mit Unsicherheit verbunden: Einerseits ist nicht auszuschließen, dass die Kodierung von Metastasen auf eine abweichende onkologische Erkrankung zurückzuführen ist, zumal die herangezogene Basispopulation der Routinedatenanalyse kein sogenanntes M2Q-Kriterium für das Prostatakarzinom aufweisen musste (d. h. Vorliegen einer entsprechenden Diagnose in mindestens 2 Quartalen im Jahr). Andererseits ist unklar, wie vollzählig Metastasierungen mit den ICD-10-Diagnosen C77, C78 oder C79 dokumentiert werden.

Außerdem ist die Übertragbarkeit des Anteilswertes für das metastasierte Prostatakarzinom (und damit auch die Übertragbarkeit der Anteilswerte der nachfolgenden Schritte) auf die 25-Jahres-Prävalenz des ZfKD mit Unsicherheiten verbunden. Dies liegt darin begründet, dass sich die Ermittlung der Population mit Prostatakarzinom in der Routinedatenanalyse von der in der 25-Jahres-Prävalenz unterscheidet. So werden z. B. bei der Basispopulation nur diejenigen Versicherten betrachtet, die einen kontinuierlichen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren aufweisen. Bei der 25-Jahres-Prävalenz werden alle zu einem Stichtag lebenden Patienten ermittelt, die innerhalb der 25 vorhergehenden Jahre an Prostatakrebs erkrankt sind, unabhängig davon, ob sie inzwischen geheilt sind. Der Einfluss dieser unterschiedlichen Erhebungen auf die Übertragbarkeit der Anteilswerte ist abschließend nicht zu klären.

### **Zu Schritt 3: Patienten mit mCRPC**

**Zu Teilschritt a:** Der vom pU herangezogene Zeitraum bis zur Entwicklung einer Kastrationsresistenz (2 bis 3 Jahre) beruht auf einer Quelle, in der dieser Zeitraum lediglich erwähnt ist. Eine Primärquelle liefert der pU nicht mit. Daraus resultiert Unsicherheit. Zudem ist es fraglich, ob alle relevanten Patienten mit einer kastrationsresistenten Erkrankung durch den zugrunde gelegten Zeitraum für eine konventionelle ADT ermittelt werden. So können z. B. Patienten unberücksichtigt bleiben, die

- später mit einer medikamentösen Kastration begonnen haben oder einer operativen Kastration unterzogen wurden und dadurch erst im Laufe des letzten Beobachtungsjahres (2021) den erforderlichen Zeitraum für eine kastrationsresistente Erkrankung aufweisen
- vor dem Beobachtungszeitraum (2016 bis 2021) eine operative ADT erhalten haben.

**Zu Teilschritt b:** Es ist nachvollziehbar, dass alle Patienten mit einer für das Stadium mCRPC spezifischen Therapie aufgegriffen werden. Somit sind implizit diejenigen Patienten ausgeschlossen, bei denen die individuelle therapeutische Entscheidung für ein abwartendes Vorgehen getroffen wurde und die nicht von der Zielpopulation umfasst sind.

#### ***Zu Schritt 4: Patienten, für die eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist***

Der Vollständigkeit halber hätten neben den Patienten, die in dem zugrunde gelegten Zeitraum zunächst Abirateron, Enzalutamid oder Olaparib und anschließend Docetaxel oder Cabazitaxel verschrieben bekamen, auch diejenigen mit einer umgekehrten Therapiefolge nicht ausgeschlossen werden dürfen. Diese sind ebenfalls von der Zielpopulation umfasst.

#### ***Zu Schritt 5: Patienten, für die eine Therapie mit Olaparib + Abirateron infrage kommt***

Der pU begründet nicht überzeugend, wieso die in Herleitungsschritt 5 ausgeschlossenen Patienten nicht für eine Therapie mit Abirateron infrage kommen. Die bis einschließlich Herleitungsschritt 4 ermittelten Patienten weisen die erforderlichen Kriterien des Anwendungsgebietes von Olaparib auf und entsprechen somit der Zielpopulation des Anwendungsgebiets.

#### **Zusammenfassung der Bewertung**

Die ermittelten Patienten in Herleitungsschritt 4 (8179 bis 10 020 Patienten) weisen bereits die für die Zielpopulation erforderlichen Kriterien auf. Anhand des vom pU zugrunde gelegten GKV-Anteils (88,05 %) lässt sich somit eine Anzahl von ca. 7200 bis 8800 Patienten in der GKV-Zielpopulation berechnen. Diese Anzahl birgt Unsicherheiten aufgrund der Herleitungsschritte 2 bis 4.

#### **II 1.3.3 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

In der Nutzenbewertung wurden für die Fragestellung 1 Subgruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Dadurch werden die Patienten der Zielpopulation mit unvorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, in folgende Subgruppen unterteilt:

- Patienten < 65 Jahre,
- Patienten ≥ 65 Jahre.

Weder zu der Anzahl der Patienten für Fragestellungen 1 und 2 noch zu den Anteilen der Subgruppen für die Fragestellung 1 liegen im Dossier Angaben vor.

#### **II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patienten**

Der pU zieht die Daten zur Inzidenz als auch zur 25-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms des ZfKD heran. Er entnimmt jeweils die rohen Raten (pro 100 000 Männer) der Jahre 2015 bis 2019 [2,8]. Mithilfe einer linearen Regression schätzt er auf dieser Datenbasis die entsprechenden Raten bis zum Jahr 2028.

Des Weiteren zieht der pU für die Jahre 2023 bis 2028 die Angaben des Statistischen Bundesamts zum vorausberechneten Bevölkerungsstand (BEV-VARIANTE-02 [G2-L2-W2]:

Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung) mit Abruf vom 01.12.2022 (Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung) heran [3]. Daraus entnimmt er die jeweilige Anzahl aller Männer und überträgt darauf die für das jeweilige Jahr geschätzte Rate zum Prostatakarzinom. Somit erwartet der pU für das Prostatakarzinom einen Anstieg der Inzidenz von 76 431 im Jahr 2023 auf 86 577 im Jahr 2028 und einen Anstieg der 25-Jahres-Prävalenz von 809 894 im Jahr 2023 auf 872 686 im Jahr 2028.

### II 1.3.5 Anzahl der Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon	Erwachsene mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, davon	3756–4903	Die angegebene Anzahl in der GKV-Zielpopulation ist unterschätzt. Dies resultiert aus einer zu starken Eingrenzung der Zielpopulation auf Patienten, die eine Therapie mit Abirateron erhalten haben. Mithilfe der vom pU ermittelten Anzahl der Patienten in Herleitungsschritt 4 und des zugrunde gelegten GKV-Anteils lässt sich eine Anzahl von ca. 7200 bis 8800 Patienten in der GKV-Zielpopulation berechnen. Diese Anzahl birgt Unsicherheiten.
	Erwachsene mit unvorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist (Fragestellung 1), davon	k. A.	
	Patienten < 65 Jahre	k. A.	
	Patienten ≥ 65 Jahre	k. A.	
	Erwachsene mit vorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist (Fragestellung 2)	k. A.	
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mCRPC: metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom; k. A.: keine Angaben; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

## **II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat nach Einreichung des Dossiers folgende zweckmäßige Vergleichstherapien für erwachsene Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, benannt:

- Fragestellung 1 (Erwachsene mit unvorbehandeltem mCRPC):
  - Therapie nach ärztlicher Maßgabe
- Fragestellung 2 (Erwachsene mit vorbehandeltem mCRPC):
  - patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen-(BRCA)1/2-Mutationsstatus

### **Zu Fragestellung 1:**

Für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet:

- Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon
- Enzalutamid

### **Zu Fragestellung 2:**

Für die patientenindividuelle Therapie werden folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet:

- Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon
- Enzalutamid
- Olaparib

Laut Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht bezüglich der Therapie der Patientenpopulationen der Fragestellungen 1 und 2 eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Die Wirkstoffe Abirateron und Enzalutamid sind ausschließlich 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.

Zudem wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass eine bestehende konventionelle ADT (operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten) fortgeführt wird.

Der pU stellt die Kosten für Olaparib + Abirateron + Prednison oder Prednisolon, Abirateron + Prednison oder Prednisolon sowie für Enzalutamid dar. Die Kosten dieser Therapien unterscheiden sich nicht in den jeweiligen Fragestellungen. Für Olaparib in der Monotherapie als Option für die patientenindividuelle Therapie der Fragestellung 2 liegen keine separaten Kostenangaben im Dossier vor.

Außerdem berechnet der pU Kosten für eine medikamentöse Kastration anhand der Wirkstoffe Triptorelin, Goserelin, Leuprorelin, Buserelin und Degarelix sowohl bei dem zu bewertenden Arzneimittel als auch bei den Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dabei ermittelt er nicht die Kosten für den Wirkstoff Relugolix, der nun ebenfalls als GnRH-Antagonist zur Verfügung steht.

Der pU führt aus, dass es sich bei der chirurgischen Kastration um einen einmaligen Eingriff handelt, der üblicherweise in einem Erkrankungsstadium vor dem Stadium eines mCRPC durchgeführt wird. Daher berücksichtigt er die Kosten dafür nicht. Dies ist nachvollziehbar.

### **II 2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [1,9-15].

In den Fachinformationen [1,9-15] ist keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert, sodass in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt wird, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

### **II 2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [1,9-15].

Dabei gelten für Degarelix die Angaben des pU je Folgejahr. Im 1. Behandlungsjahr liegt der Verbrauch aufgrund einer höheren Anfangsdosis höher.

### **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Olaparib und den Kombinationspartnern sowie den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.11.2022 wieder.



## **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU stellt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen dar, weil für alle Wirkstoffe bei der Inanspruchnahme keine regelhaften Abweichungen vorliegen. Dies ist weitgehend nachvollziehbar.

Für Abirateron können geringfügige Kosten z. B. für die Bestimmung der Serum-Transaminasen veranschlagt werden [9], die der pU nicht berücksichtigt.

## **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Olaparib + Abirateron + Prednison oder Prednisolon Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 71 481,51 bis 72 438,02 €. Sie bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten und sind plausibel.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten der Therapien der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6. Die vom pU dargestellten Jahrestherapiekosten zu den Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapien beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Die Angaben sind plausibel.

In Modul 3 des Dossiers sind die Kosten nicht der jeweiligen Fragestellung zugeordnet. In Tabelle 3 sind die jeweiligen Therapien mithilfe der Kostenangaben des pU im Modul 3A und einer eigenen Zuordnung zur jeweiligen Fragestellung nach Vorgabe des G-BA dargestellt.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Olaparib	Erwachsene mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	60 808,09	0	0	71 481,51–	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
+ Abirateron		9292,25	0	0	72 438,02	
+ Prednison oder Prednisolon		97,09–105,92	0	0		
+ ADT <sup>b</sup>		1284,08–2231,76	0	0		
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>c</sup></i>						
Abirateron <sup>d</sup>	Erwachsene mit unvorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist (Fragestellung 1)	9292,25	0	0	10 632,90–	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
+ Prednison oder Prednisolon		56,58–68,04	0	0	11 592,04	
+ ADT <sup>b</sup>		1284,08–2231,76	0	0		
Enzalutamid <sup>d</sup>		41 603,74	0	0	42 887,82–	
+ ADT <sup>b</sup>	1284,08–2231,76	0	0	43 835,50		
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie: patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und des BRCA1/2-Mutationsstatus<sup>e</sup></i>						
Abirateron <sup>d</sup>	Erwachsene mit vorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist (Fragestellung 2)	9292,25	0	0	10 632,90–	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
+ Prednison oder Prednisolon		56,58–68,04	0	0	11 592,04	
+ ADT <sup>b</sup>		1284,08–2231,76	0	0		
Enzalutamid <sup>d</sup>		41 603,74	0	0	42 887,82–	
+ ADT <sup>b</sup>	1284,08–2231,76	0	0	43 835,50		
Olaparib		k. A.				Bewertung entfällt
+ ADT <sup>b</sup>						

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrsseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfntaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<p>a. Eigene Zuordnung der Kostenangaben des pU zur jeweiligen Fragestellung.</p> <p>b. Die konventionelle ADT wird für die Kosten in Form einer medikamentösen Therapie dargestellt. Der pU ermittelt die Kosten einer medikamentösen ADT anhand der Wirkstoffe Triptorelin, Goserelin, Leuprorelin, Buserelin und Degarelix. Die Kosten für Relugolix sind nicht berücksichtigt.</p> <p>c. Die jeweilige Therapie ist dargestellt mithilfe der Kostenangaben des pU im Modul 3A und einer eigenen Zuordnung zur Fragestellung nach Vorgabe des G-BA.</p> <p>d. ausschließlich zugelassen für die Anwendung bei Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; BRCA: Breast Cancer Associated Gene (Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angaben; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

## **II 2.7 Versorgungsanteile**

Der pU diskutiert Kontraindikationen und Therapieabbrüche. Eine quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile im vorliegenden Anwendungsgebiet sei derzeit nicht möglich. Aufgrund der oralen Darreichungsformen von Olaparib und der Kombinationspartner sei davon auszugehen, dass ein Großteil der Patienten im ambulanten Bereich versorgt wird.

### II 3 Literatur

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

1. AstraZeneca. Fachinformation - Lynparza 100 mg Filmtabletten/ Lynparza 150 mg Filmtabletten. 12/2022.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Prävalenzschätzung [online]. 13.09.2022 [Zugriff: 15.11.2022]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Methoden/Praevalenzschaetzung/praevalenzschaetzung\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Methoden/Praevalenzschaetzung/praevalenzschaetzung_node.html).
3. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand, -vorausberechnung. Bevölkerungsvorausrechnungen (12421-0002: Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre) [online]. 2022 [Zugriff: 01.12.2022]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0002&bypass=true&levelindex=1&levelid=1654844784806#abreadcrumb>.
4. Xcenda. The target population of Olaparib+Abiraterone in Germany - Analysis of German claims data to support the epidemiology section (Module 3) of the AMNOG Dossier (§ 35a SGB V) for Olaparib+Abiraterone - Annex 2. 2023.
5. Chandrasekar T, Yang JC, Gao AC et al. Mechanisms of resistance in castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Transl Androl Urol* 2015; 4(3): 365-380. <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2223-4683.2015.05.02>.
6. Statistisches Bundesamt. Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. 2023 [Zugriff: 05.01.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
7. Bundesgesundheitsministerium. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2021 [online]. 13.03.2022 [Zugriff: 05.01.2023]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2021\\_K\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2021_K_bf.pdf).
8. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Inzidenzschätzung [online]. 13.09.2022 [Zugriff: 15.11.2022]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Methoden/Inzidenzschätzung/inzidenzschätzung\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Methoden/Inzidenzschätzung/inzidenzschätzung_node.html).

9. Mylan Ireland. Fachinformation - Abirateron Mylan Filmtabletten. 06/2022.
10. Astellas Pharma Europe. Fachinformation - Xtandi 40 mg/80 mg Filmtabletten. 05/2022.
11. Ratiopharm. Fachinformation - Leuprolin-ratiopharm 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat. 05/2022.
12. AstraZeneca. Fachinformation - Zoladex 10,8 mg. 03/2022.
13. Cheplapharm Arzneimittel. Fachinformation - Profact Depot 9,45 mg. 03/2020.
14. Ipsen Pharma. Fachinformation - Pamorelin LA 22,5 mg. 11/2021.
15. Ferring Pharmaceuticals. Fachinformation - FIRMAGON 120 mg / FIRMAGON 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. 03/2022.