

Olaparib (Prostatakarzinom)

Addendum zum Projekt A23-03
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'ADDENDUM' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

ADDENDUM

Projekt: A23-47

Version: 1.0

Stand: 16.06.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1576

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Olaparib (Prostatakarzinom) – Addendum zum Projekt A23-03

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

23.05.2023

Interne Projektnummer

A23-47

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Alina Reese
- Moritz Felsch
- Simone Johner
- Michaela Florina Kerekes
- Katrin Nink

Schlagwörter

Olaparib, Abirateronacetat, Prednison, Prednisolon, Prostata-Tumoren – Kastrationsresistente, Nutzenbewertung, NCT03732820, NCT01972217

Keywords

Olaparib, Abiraterone Acetate, Prednisone, Prednisolone, Prostatic Neoplasms – Castration-Resistant, Benefit Assessment, NCT03732820, NCT01972217

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	viii
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Fragestellung 1: Patienten mit unvorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.....	2
2.1.1 Studiencharakteristika.....	2
2.1.2 Ergebnisse des 3. Datenschnitts.....	7
2.1.2.1 Verzerrungspotenzial.....	7
2.1.2.2 Ergebnisse	8
2.1.2.3 Subgruppen und Effektmodifikatoren	16
2.1.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	22
2.1.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	22
2.1.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	27
2.2 Fragestellung: Patienten mit vorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.....	30
2.2.1 Studienpool	30
3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung.....	36
4 Literatur	37
Anhang A Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)	39
A.1 Mortalität.....	39
A.2 Morbidität.....	40
A.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	44
A.4 Nebenwirkungen.....	47
Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen	54
Anhang C Eigene Berechnungen	64

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P.....	3
Tabelle 2: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P.....	4
Tabelle 3: Angaben zu Folgetherapien ($\geq 2\%$ der Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P.....	6
Tabelle 4: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P.....	7
Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P.....	9
Tabelle 6: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P.....	17
Tabelle 7: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P.....	23
Tabelle 8: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Olaparib + Abirateron + P im Vergleich zu Abirateron + P.....	28
Tabelle 9: Charakterisierung der Studie 8 – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P.....	31
Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention in der Studie 8– RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P.....	32
Tabelle 11: Olaparib + Abirateron + P – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	36
Tabelle 12: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P.....	55
Tabelle 13: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P.....	59
Tabelle 14: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P.....	60
Tabelle 15: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P.....	61

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 3. Datenschnitt (12.10.2022).....	39
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben bei Patienten mit BRCA-Mutation – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 3. Datenschnitt (12.10.2022).....	39
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben bei Patienten ohne BRCA-Mutation(BRCA-Wildtyp) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 3. Datenschnitt (12.10.2022).....	40
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, 3. Datenschnitt (12.10.2022).....	40
Abbildung 5: 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, Datenschnitt (12.10.2022).....	41
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Items 9a-g) bei Patienten mit BRCA-Mutation– RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, Datenschnitt (12.10.2022).....	41
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Items 9a-g) bei Patienten ohne BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, Datenschnitt (12.10.2022).....	42
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 3. Datenschnitt (12.10.2022).....	42
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse bei Patienten mit BRCA-Mutation – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 3. Datenschnitt (12.10.2022).....	43
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse bei Patienten ohne BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 3. Datenschnitt (12.10.2022).....	43
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt FACT-P Gesamtscore – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 3. Datenschnitt (12.10.2022).....	44

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt FACT-P Gesamtscore bei Patienten mit BRCA-Mutation – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 3. Datenschnitt (12.10.2022).....	44
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt FACT-P Gesamtscore bei Patienten ohne BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 3. Datenschnitt (12.10.2022).....	45
Abbildung 14: 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, 3. Datenschnitt (12.10.2022).....	45
Abbildung 15: 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, 3. Datenschnitt (12.10.2022).....	46
Abbildung 16: 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, 3. Datenschnitt (12.10.2022).....	46
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 3. Datenschnitt (12.10.2022).....	47
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs bei Patienten mit BRCA-Mutation – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 3. Datenschnitt (12.10.2022).....	47
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs bei Patienten ohne BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 3. Datenschnitt (12.10.2022).....	48
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 3. Datenschnitt (12.10.2022).....	48
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 3. Datenschnitt (12.10.2022).....	49
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Pneumonitis (UEs) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 3. Datenschnitt (12.10.2022).....	49
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (UEs) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 3. Datenschnitt (12.10.2022).....	50
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (UEs) bei Patienten mit HRR-Mutation – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 3. Datenschnitt (12.10.2022).....	50

Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (UEs) bei Patienten ohne HRR-Mutation (HRR-Wildtyp) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 3. Datenschnitt (12.10.2022)	51
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit (PT, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 3. Datenschnitt (12.10.2022)	51
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetit vermindert (PT, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 3. Datenschnitt (12.10.2022)	52
Abbildung 28: 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, 3. Datenschnitt (12.10.2022).....	52
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Lungenembolie (PT, schwere UEs) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 3. Datenschnitt (12.10.2022)	53
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Anämie (PT, schwere UEs) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 3. Datenschnitt (12.10.2022)	53
Abbildung 31: Eigene Berechnung zur Zusammenfassung der Subgruppen der Patienten mit viszerale Metastasen und anderen Metastasen für den Endpunkt FACT-P Gesamtscore	64

Abkürzungsverzeichnis

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

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 23.05.2023 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A23-03 (Olaparib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag vom 23.05.2023 umfasst die Bewertung der folgenden im Stellungnahmeverfahren [2] durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [3]:

- vollständige Analysen des 3. Datenschnitts der Studie PROpel vom 12.10.2022
- Daten zur Zensurierung der Patienten für den Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse
- Relevanz der Studie 8 für die Nutzenbewertung

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

In der Nutzenbewertung A23-03 [1] wurde für die Fragestellung 1, die Patienten mit unvorbehandeltem metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, umfasst, die doppelblinde randomisierte klinische Studie (RCT) PROpel herangezogen. In der Studie wird Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon (im Folgenden Olaparib + Abirateron + P) mit Placebo + Abirateron + P verglichen. Eine ausführliche Beschreibung der Studie PROpel findet sich in der Dossierbewertung A23-03. Mit der Stellungnahme [2,4] hat der pU für die Studie PROpel Ergebnisse eines 3. Datenschnitts (12.10.2022) vorgelegt, die zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung nicht zur Verfügung standen und im Folgenden bewertet werden. Darüber hinaus hat der pU ergänzende Angaben zur Zensurierung der Patienten für den Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse nachgereicht (siehe Abschnitt 2.1.2.1).

Für Fragestellung 2 der Nutzenbewertung (Patienten mit vorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist) war das Dossier des pUs unvollständig. Mit seiner Stellungnahme hat der pU die Studienunterlagen zur potenziell relevanten Studie 8 vorgelegt, deren Relevanz für die Nutzenbewertung nachfolgend bewertet wird.

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

2.1.1 Studiencharakteristika

Eine ausführliche Beschreibung der Studie PROpel findet sich in der Dossierbewertung A23-03 [1]. Im Folgenden werden lediglich solche Charakteristika beschrieben, für die sich aufgrund des 3. Datenschnitts Änderungen ergeben haben.

Charakterisierung der Studienpopulation

Mit den Stellungnahmen legt der pU zusätzliche Daten zur Charakterisierung der Studienpopulation vor (siehe Tabelle 1). Dabei handelt es sich um aggregierte Daten zum homologen Rekombinationsreparatur(HRR)- sowie zum Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen(BRCA)-Mutationsstatus. Der Mutationsstatus wurde mittels ctDNA-, Tumorgewebe- oder Keimbahnmutationstests erhoben. Um als mutiert zu gelten, war ein positiver Test in einem der Testverfahren ausreichend.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P

Studie Charakteristikum Kategorie	Olaparib + Abirateron + P N ^a =399	Placebo + Abirateron + P N ^a = 397
PROpel		
HRR-Mutationsstatus ^b		
HRR-Mutation	111 (27,8)	115 (29,0)
HRR-Wildtyp	279 (69,9)	273 (68,8)
fehlend	9 (2,3)	9 (2,3)
BRCA-Mutationsstatus		
BRCA-Mutation	47 (11,8)	38 (9,6)
BRCA-Wildtyp	343 (86,0)	350 (88,2)
fehlend	9 (2,3)	9 (2,3)
<p>a. Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. Folgende Gene wurden auf Mutationen untersucht: ATM, BRCA1, BRCA2, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; HRR: homologe Rekombinationsreparatur; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; P: Prednison oder Prednisolon; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

In der Studie PROpel wiesen etwa 1 Drittel der Patienten eine HRR-Mutation auf, eine BRCA1- und / oder BRCA2-Mutation ca. 10 % der Patienten.

3. Datenschnitt vom 12.10.2022

Die Nutzenbewertung A23-03 basiert auf dem 2. Datenschnitt der Studie PROpel vom 14.03.2022. Dieser war laut Studienprotokoll nach 453 Ereignissen im Endpunkt radiologisch bestätigtes progressionsfreies Überleben (rPFS) geplant (2. Interimsanalyse für Gesamtüberleben und finale Analyse für rPFS).

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU Auswertungen zu einem 3. Datenschnitt vom 12.10.2022 vorgelegt. Hierbei handelt es sich um die geplante finale Analyse zum Gesamtüberleben.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Tabelle 2 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 2: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P (mehrseitige Tabelle)

Studie	Olaparib + Abirateron + P	Placebo + Abirateron + P
Dauer Studienphase	N = 399 ^a	N = 397 ^a
Endpunktkategorie		
Endpunkt		
PROpel, Datenschnitt 12.10.2022		
Behandlungsdauer [Monate]		
für Olaparib / Placebo		
Median [Min; Max]	18,5 [0,4; 47,0] ^b	15,7 [0,4; 44,6] ^b
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
für Abirateron		
Median [Min; Max]	20,1 [1,0; 47,0] ^b	15,7 [0,4; 44,6] ^b
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^c		
Median [Q1; Q3]	33,6 [19,9; 37,8]	32,1 [20,3; 36,9]
[Min; Max]	[2,0; 47,0]	[0,4; 45,3]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität		
Schmerz (BPI-SF)		
Median [Min; Max]	14,7 [0; 46,8]	11,8 [0; 44,0]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
symptomatische skelettbezogene Ereignisse		
Median [Min; Max]	18,4 [0; 46,0]	15,1 [0; 44,3]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		
Median [Min; Max]	17,4 [0; 46,9]	13,7 [0; 43,3]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FACT-P		
Median [Min; Max]	17,4 [0; 46,9]	13,7 [0; 43,3]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen		
UEs / SUEs / schwere UEs		
Median [Min; Max]	21,2 [1,9; 47,0]	16,7 [0,4; 44,6]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
MDS / AML		
Median [Min; Max]	33,6 [2,0; 47,0]	32,0 [0,4; 45,3]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.

Tabelle 2: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P (mehrseitige Tabelle)

Studie	Olaparib + Abirateron + P	Placebo + Abirateron + P
Dauer Studienphase	N = 399 ^a	N = 397 ^a
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 Kontrollarm (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 2,5 Jahren vergleichbar.

Wie schon zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts unterscheiden sich die medianen Beobachtungszeiten für alle anderen Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen 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. Auffällig ist, dass die medianen Beobachtungszeiten für die patientenberichteten Endpunkte zu Schmerz, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität um 1 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. Wie in der Nutzenbewertung beschrieben wäre es zudem erforderlich auch die patientenberichteten Endpunkte über den gesamten Studienzeitraum zu erheben.

Folgetherapien

Tabelle 3 zeigt welche Folgetherapien Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 3: Angaben zu Folgetherapien (≥ 2 % der Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P

Studie Behandlung Wirkstoff	Patienten mit Folgetherapie ^a n (%)	
	Olaparib + Abirateron + P N = 399	Placebo + Abirateron + P N = 397
PROpel, Datenschnitt 12.10.2022		
medikamentöse Therapie	179 (45)	216 (54)
Immuntherapie	23 (6)	23 (6)
Hormontherapie	67 (17)	75 (19)
Abirateron	28 (7) ^b	24 (6) ^b
Enzalutamid	39 (10)	48 (12)
zytotoxische Chemotherapie	123 (31)	167 (42)
Cabazitaxel	43 (11)	62 (16)
Carboplatin	9 (2)	10 (3)
Docetaxel	95 (24)	141 (36)
zielgerichtete Therapie	20 (5)	29 (7)
Radium-223-Dichlorid	10 (3)	15 (4)
andere	10 (3) ^{b, c}	24 (6) ^{b, c}
Radiotherapie	48 (12)	64 (16)
a. Patienten können in mehr als einer Folgetherapie gezählt werden. b. eigene Berechnung c. 2 Patienten haben Olaparib bekommen n: Anzahl Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; P: Prednison oder Prednisolon; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Studie PROpel erhielten 45 % der Patienten im Interventionsarm eine Folgetherapie, im Kontrollarm waren es 54 %. Am häufigsten wurde eine Chemotherapie nach der Studienbehandlung verabreicht (31 % im Interventions- vs. 42 % im Kontrollarm). Eine Hormontherapie (darunter fast ausschließlich Abirateron oder Enzalutamid) haben 17 % der Patienten im Interventionsarm und 19 % der Patienten im Kontrollarm erhalten. Entgegen der Leitlinienempfehlungen [5] haben 7 % im Interventions- und 6 % im Kontrollarm eine Folgetherapie mit Abirateron bekommen.

Die eingesetzten Folgetherapien sind insgesamt vergleichbar zum 2. Datenschnitt und es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Folgebehandlung der Patienten in relevantem Umfang von den Empfehlungen der S3-Leitlinie [5] abweicht.

2.1.2 Ergebnisse des 3. Datenschnitts

2.1.2.1 Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie PROpel als niedrig eingestuft (siehe A23-03 [1]).

Tabelle 4 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte

Tabelle 4: 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 ^a	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	MDS (PT, UEs)	AML (PT, UEs)	Pneumonitis (UEs) ^c	Weitere spezifische UEs ^d
PROpel	N	N	H ^{e,f}	H ^{e,f}	H ^f	– ^g	H ^{e,f}	H ^f	H ^f	N ^h	N	N	H ^f	H ^f

a. beinhaltet: Strahlentherapie zur Vermeidung oder Linderung skelettaler Symptome, Auftreten einer neuen symptomatischen, pathologischen Knochenfraktur, Auftreten einer Rückenmarkskompression, orthopädisch-chirurgischer Eingriff wegen Knochenmetastasen

b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥3.

c. Vom pU definiertes UESI.

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).

e. Hoher Anteil an Patienten die zu Tag 1 zensiert wurden. Grund hierfür war das Fehlen von Baseline- bzw. Folgewerten.

f. Unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen.

g. keine verwertbaren Daten vorhanden; Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten > 30 %

h. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UE von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen.

AML: akute myeloische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; H: hoch; MDS: myelodysplastisches Syndrom; 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

Für den vorliegenden 3. Datenschnitt ist das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wie bereits beim 2. Datenschnitt für die Ergebnisse aller Endpunkte außer Gesamtüberleben, die

spezifischen unerwünschten Ereignisse (UEs) myelodysplastisches Syndrom (MDS) und akute myeloische Leukämie (AML) und Abbruch wegen UEs hoch. Dies ist in unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen begründet.

Für den Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse war in der Nutzenbewertung unklar, wie viele Patienten zu Tag 1 zensiert worden sind und damit nicht in die Auswertung eingingen. Mit den Stellungnahmen legt der pU Auswertungen vor, die zeigen, dass lediglich 1 Patient unter Behandlung mit Olaparib + Abirateron + P sowie 2 Patienten unter Placebo + Abirateron + P zu Tag 1 zensiert wurden. Somit ist der Anteil der betroffenen Patienten für die Nutzenbewertung als nicht relevant einzustufen. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts symptomatische skelettbezogene Ereignisse ist jedoch aufgrund der Unvollständigkeit der Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen weiterhin als hoch zu bewerten.

Unabhängig von den zum Verzerrungspotenzial beschriebenen Aspekten ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse aufgrund der in A23-03 adressierten Unsicherheiten reduziert. Zum einen ist unklar, ob für alle Patienten der Studienpopulation eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert war. So ist zwar davon auszugehen, dass der Anteil der asymptomatischen / mild symptomatischen Patienten und / oder mit Docetaxel-Vorbehandlung bei > 80 % liegt, dennoch verbleibt eine Unsicherheit, ob auch Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, für die eine Chemotherapie indiziert gewesen wäre. Zum anderen ist unklar, ob alle Patienten begleitend eine Androgendeprivationstherapie (ADT) erhalten haben. Zwar hat der pU mit den Stellungnahmen weitere Informationen dazu vorgelegt wie viele Patienten laut Angaben im eCRF eine ADT fortgeführt haben, die Anteile der Patienten mit ADT variieren jedoch je nach Darstellungsweise zwischen 74,7 % und 91,1 %. Die Unsicherheiten, wie viele der Patienten eine begleitende ADT erhalten haben, bleiben damit bestehen.

Aufgrund der vom pU nachgereichten Daten ergibt sich daher keine Änderung der Einschätzung und es können infolge der beschriebenen Einschränkung für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

2.1.2.2 Ergebnisse

Tabelle 5 fasst die Ergebnisse der nachgereichten Daten zum Vergleich von Olaparib + Abirateron + P mit Placebo + Abirateron + P bei Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, unter Berücksichtigung des 3. Datenschnitts der Studie PROpel zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen sind sofern verfügbar in Anhang A abgebildet. Ergebnisse zu häufigen UEs, schwerwiegenden unerwünschten

Ereignissen (SUEs), schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs befinden sich in Anhang B des vorliegenden Addendums.

Tabelle 5: 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 (%)	
PROpel, Datenschnitt 12.10.2022					
Mortalität					
Gesamtüberleben	399	42,1 [38,4; n. b.] 176 (44,1)	397	34,7 [31,0; 39,3] 205(51,6)	0,82 [0,67; 1,00] ^a ; 0,054 ^b
Morbidität					
stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) ^c	330 ^d	n. e. 97 (29,4 ^d)	333 ^d	n. e. 89 (26,7 ^d)	1,00 [0,75; 1,34] ^a ; 0,945 ^b
Schmerzintensität (BPI-SF Items 3-6) ^c (ergänzend dargestellt)	330 ^d	n. e. 69 (20,9 ^d)	333 ^d	n. e. 63 (18,9 ^d)	0,98 [0,70; 1,39] ^a ; 0,910 ^b
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g) ^e	330 ^d	n. e. 76 (23,0 ^d)	333 ^d	n. e. 82 (24,6 ^d)	0,84 [0,61; 1,15] ^a ; 0,299 ^b
symptomatische skelettbezogene Ereignisse	398 ^f	n. e. 46 (11,6 ^f)	395 ^f	n. e. 51 (12,9 ^f)	0,82 [0,55; 1,22] ^a ; 0,321 ^b
Strahlentherapie zur Vermeidung oder Linderung skelettaler Symptome	398 ^f	n. e. 31 (7,8 ^f)	395 ^f	n. e. 42 (10,6 ^f)	0,67 [0,42; 1,06] ^a ; 0,104 ^b
neue symptomatische, pathologische Knochenfraktur	398 ^f	n. e. 17 (4,3 ^f)	395 ^f	n. e. 16 (4,1 ^f)	0,91 [0,46; 1,83] ^a ; 0,776 ^b
Auftreten einer Rückenmarkskompression	398 ^f	n. e. 3 (0,8 ^f)	395 ^f	n. e. 9 (2,3 ^f)	0,28 [0,06; 0,94] ^a ; 0,045 ^b
orthopädisch-chirurgischer Eingriff wegen Knochenmetastasen	398 ^f	n. e. 2 (0,5 ^f)	395 ^f	n. e. 6 (1,5 ^f)	0,27 [0,04; 1,19] ^a ; 0,099 ^b
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten				

Tabelle 5: 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 (%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
FACT-P					
Gesamtscore ^g	278 ^d	n. e. 91 (32,7 ^d)	295 ^d	n. e. 98 (33,2 ^d)	0,95 [0,71; 1,26] ^a ; 0,701 ^b
körperliches Wohlbefinden ^h	278 ^d	11,9 [9,1; 19,3] 152 (54,7 ^d)	295 ^d	17,4 [13,7; 24,8] 140 (47,5 ^d)	1,29 [1,03; 1,63] ^a
soziales / familiäres Wohlbefinden ^h	278 ^d	11,1 [8,2; 21,1] 141 (50,7 ^d)	295 ^d	15,6 [9,1; 37,7] 142 (48,1 ^d)	1,04 [0,82; 1,32] ^a
emotionales Wohlbefinden ⁱ	278 ^d	n. e. 114 (41,0 ^d)	295 ^d	24,8 [21,1; 34,0] 125 (42,4 ^d)	0,95 [0,74; 1,23] ^a
funktionales Wohlbefinden ^h	278 ^d	15,6 [11,0; 23,0] 144 (51,8 ^d)	295 ^d	11,1 [9,1; 19,3] 159 (53,9 ^d)	0,89 [0,71; 1,11] ^a
prostatakarzinomspezifische Subskala ^j	278 ^d	35,8 [24,8; n. b.] 100 (36,0 ^d)	295 ^d	35,8 [21,1; n. b.] 102 (34,6 ^d)	0,96 [0,73; 1,27] ^a

Tabelle 5: 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 (%)	
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	398	0,5 [0,5; 0,8] 389 (97,7)	396	1,0 [0,8; 1,2] 380 (96,0)	–
SUEs	398	31,7 [25,8; n. b.] 161 (40,5)	396	39,5 [32,3; n. b.] 126 (31,8)	1,23 [0,98; 1,56]; 0,079 ^k
schwere UEs ^l	398	19,2 [14,1; 24,0] 222 (55,8)	396	27,8 [21,4; 35,4] 171 (43,2)	1,31 [1,08; 1,61]; 0,007 ^k
Abbruch wegen UEs ^m	398	n. e. 71 (17,8)	396	n. e. 43 (10,9)	1,57 [1,08; 2,30]; 0,019 ^k
MDS (PT, UEs)	398	n. e. 2 (0,5)	396	n. e. 0 (0)	n. b.; 0,197 ^{k, n}
AML (PT, UEs)	398	n. e. 0 (0)	396	n. e. 0 (0)	–
Pneumonitis (UEs) ^o	398	n. e. 5 (1,3)	396	n. e. 3 (0,8)	1,62 [0,40; 7,89]; 0,506 ^k
Diarrhö (PT, UEs)	398	n. e. 82 (20,6)	396	n. e. 42 (10,6)	1,88 [1,30; 2,75]; < 0,001 ^k
Übelkeit (PT, UEs)	398	n. e. 122 (30,7)	396	n. e. 57 (14,4)	2,36 [1,73; 3,25]; < 0,001 ^k
Appetit vermindert (PT, UEs)	398	n. e. 66 (16,6)	396	n. e. 31 (7,8)	2,10 [1,38; 3,25]; < 0,001 ^k
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs)	398	n. e. 20 (5,0)	396	n. e. 8 (2,0)	2,24 [1,02; 5,42]; 0,048 ^k
Lungenembolie (PT, schwere UEs ^l)	398	n. e. 29 (7,3)	396	n. e. 9 (2,3)	3,06 [1,51; 6,87]; 0,002 ^k
Anämie (PT, schwere UEs ^l)	398	n. e. 64 (16,1)	396	n. e. 13 (3,3)	4,99 [2,85; 9,48]; < 0,001 ^k

Tabelle 5: 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 (%)	
<p>a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, adjustiert für Metastasen (nur Knochen vs. Viszeral vs. Andere) und Docetaxel-Behandlung des mHSPC (Ja vs. Nein)</p> <p>b. p-Wert: Log-Rank-Test, stratifiziert nach Metastasen (nur Knochen vs. Viszeral vs. Andere) und Docetaxel-Behandlung des mHSPC (Ja vs. Nein)</p> <p>c. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme um ≥ 2 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 10).</p> <p>d. Eigene Berechnung; Angabe bezieht sich auf Patienten, die einen Baselinewert und mindestens einen Folgewert aufweisen.</p> <p>e. 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).</p> <p>f. Eigene Berechnung; Angabe bezieht sich auf Patienten, die in die Analyse eingingen</p> <p>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).</p> <p>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).</p> <p>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).</p> <p>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).</p> <p>k. HR, 95 %-KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit zugehörigem Log-Rank-Test</p> <p>l. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>m. Wenn einer der Wirkstoffe vorzeitig abgesetzt wurde, galt die gesamte Therapie als abgebrochen.</p> <p>n. Für den p-Wert wurden die Angaben aus der Analyse zum kombinierten Endpunkt MDS / AML herangezogen, da auch in dieser Analyse lediglich 2 Ereignisse des MDS beobachtet wurde. Es wird davon ausgegangen, dass die Zensierungs- und Ereigniszeiten für beide Endpunkte identisch sind.</p> <p>o. Vom pU definiertes UESI. Aufgetreten sind die PTs Pneumonitis, Interstitielle Lungenerkrankung und Strahlenbedingte Pneumonitis.</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; 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</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

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 BRCA-Mutationsstatus vor (siehe Abschnitt 2.1.2.3). Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Abirateron + P für Patienten mit BRCA-Mutation im Vergleich zu Abirateron + P. Für Patienten ohne BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp) 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.

Abweichend von der Dossierbewertung A23-03 zieht der pU in der Stellungnahme für die Auswertung des Gesamtüberlebens nicht das Hazard Ratio, sondern das Relative Risiko heran. Er begründet den Wechsel der Auswertungsart mit der nicht erfüllten Proportional-Hazards-Annahme. Das Vorgehen des pU ist nicht präspezifiziert. Im statistischen Analyseplan ist auch bei Verletzung der Proportional-Hazards-Annahme die Verwendung des Hazard Ratio festgelegt. Im vorliegenden Fall ist die Proportional-Hazards-Annahme für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation zwar mathematisch verletzt, inhaltlich ist das Hazard Ratio aber weiterhin interpretierbar, da sich die Kaplan-Meier-Kurven mehr überlappen als kreuzen (siehe Abbildung 1 im Anhang A.1). Somit wird weiterhin das Hazard Ratio herangezogen.

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. Für diesen Endpunkt liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal BRCA-Mutationsstatus vor (siehe Abschnitt 2.1.2.3). Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Abirateron + P für Patienten mit BRCA-Mutation im Vergleich zu Abirateron + P. Für Patienten ohne BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp) 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.

Symptomatische skelettbezogene Ereignisse

Für den Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei diesem Endpunkt liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal BRCA-Mutationsstatus vor (siehe Abschnitt 2.1.2.3). Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Abirateron + P für Patienten mit BRCA-Mutation im Vergleich zu Abirateron + P. Für Patienten ohne BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp) 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 visuellen Analogskala (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. Bei diesem Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch den BRCA-Mutationsstatus vor (siehe Abschnitt 2.1.2.3). Bei Patienten mit BRCA-Mutation 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. Bei Patienten ohne BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp) 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.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkte SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal BRCA-Mutationsstatus vor (siehe Abschnitt 2.1.2.3). Für Patienten mit BRCA-Mutation 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. Für Patienten ohne BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp) ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Olaparib + Abirateron + P im Vergleich zu Abirateron + P.

Für die Endpunkte schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied 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.

Spezifische UEs

MDS, AML und Pneumonitis

Für die Endpunkte MDS und AML (jeweils PT, UEs) traten 2 bzw. keine Ereignisse auf. Für die Endpunkte MDS (PT, UEs) und Pneumonitis (UE) liegen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor. Es ergibt sich für alle 3 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 Übelkeit und verminderter Appetit (jeweils PT, UEs) zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Olaparib + Abirateron + P. Für den Endpunkt Diarrhö (PT, UEs) zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib + Abirateron + P. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal HRR-Mutationsstatus vor (siehe Abschnitt 2.1.2.3). Für Patienten mit HRR-Mutation 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. Für Patienten ohne HRR-Mutation (HRR-Wildtyp) ergibt sich 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.

2.1.2.3 Subgruppen und Effektmodifikatoren

Im vorliegenden Addendum werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Metastasen zu Studienbeginn (nur Knochen / viszeral / andere)
- BRCA-Mutationsstatus (BRCA-mutiert / BRCA-Wildtyp)
- HRR-Mutationsstatus (HRR-mutiert / HRR-Wildtyp)

Die Subgruppenanalysen zum BRCA-Mutationsstatus und HRR-Mutationsstatus sind vom pU zum 3. Datenschnitt erstmalig vorgelegt worden. Diese Subgruppenanalysen waren nicht präspezifiziert, sind aber von der europäischen Zulassungsbehörde (European Medicines Agency [EMA]) für den 3. Datenschnitt angefordert worden [6] und werden für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Für das Subgruppenmerkmal Metastasen zu Studienbeginn werden analog zur Dossierbewertung A23-03 die Subgruppen viszerale Metastasen und andere Metastasen – in Abgrenzung zu Patienten, die ausschließlich Knochenmetastasen haben – zu einer Subgruppe metaanalytisch zusammengefasst (siehe Anhang C).

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 6 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenergebnissen befinden sich in Anhang A.

Tabelle 6: 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] ^a	p-Wert ^b
PROpel, Datenschnitt 12.10.2022						
Gesamtüberleben						
BRCA-Mutationsstatus						
BRCA-mutiert	47	n. e. 13 (27,7)	38	23,0 [17,8; 34,2] 25 (65,8)	0,29 [0,14; 0,56]	< 0,001
BRCA-Wildtyp	343	39,6 [35,9; n. b.] 158 (46,1)	350	37,9 [32,2; 43,7] 176 (50,3)	0,91 [0,73; 1,13]	0,386
Gesamt					Interaktion ^c :	0,001
symptomatische skelettbezogene Ereignisse						
BRCA-Mutationsstatus						
BRCA-mutiert	47	n. e. 8 (17,0)	38	19,7 [12,7; n. b.] 11 (28,9)	0,31 [0,12; 0,78]	0,013
BRCA-Wildtyp	343	n. e. 37 (10,8)	350	n. e. 40 (11,4)	0,89 [0,57; 1,40]	0,623
Gesamt					Interaktion ^c :	0,042
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g)^d						
BRCA-Mutationsstatus						
BRCA-mutiert	47 ^e	n. e. 6 (12,8)	38 ^e	n. e. 8 (21,1)	0,29 [0,10; 0,84]	0,023
BRCA-Wildtyp	343 ^e	n. e. 69 (20,1)	350 ^e	n. e. 74 (21,1)	0,95 [0,68; 1,32]	0,764
Gesamt					Interaktion ^c :	0,037

Tabelle 6: 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] ^a	p-Wert ^b
FACT-P, Gesamtscore^f						
BRCA-Mutationsstatus						
BRCA-mutiert	47 ^e	n. e. 9 (19,1)	38 ^e	17,4 [6,4; n. b.] 12 (36,1)	0,36 [0,15; 0,85]	0,020
BRCA-Wildtyp	343 ^e	n. e. 79 (23,0)	350 ^e	n. e. 84 (24,0)	1,04 [0,77; 1,42]	0,790
Gesamt					Interaktion ^c :	0,022
Metastasen						
nur Knochen	213 ^e	n. e. 62 (29,1)	53 ^e	n. e. 53 (23,5)	1,45 [1,003; 2,09]	0,048
viszeral und andere ^g	186 ^{e, h}	k. A. 29 (15,6) ^h	171 ^{e, h}	k. A. 45 (26,3) ^h	0,48 [0,30; 0,76] ⁱ	0,002 ⁱ
viszeral	67 ^e	n. e. 14 (20,9)	73 ^e	17,4 [7,3; n. b.] 20 (27,4)	0,47 [0,23; 0,93]	0,031
andere	199 ^e	n. e. 15 (12,6)	98 ^e	30,3 [13,7; n. b.] 25 (25,5)	0,48 [0,25; 0,91]	0,024
Gesamt					Interaktion ^j :	< 0,001
SUEs						
BRCA-Mutationsstatus						
BRCA-mutiert	47	n. e. 14 (29,8)	38	20,2 [13,6; n. b.] 12 (31,6)	0,58 [0,27; 1,29]	0,178
BRCA-Wildtyp	342	27,7 [25,2; 33,9] 144 (42,1)	350	39,5 [32,3; n. b.] 112 (32,0)	1,34 [1,04; 1,71]	0,021
Gesamt					Interaktion ^c :	0,0497

Tabelle 6: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P (mehreseitige 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] ^a	p-Wert ^b
Diarrhö (PT, UEs)						
HRR-Mutationsstatus						
HRR-mutiert	111	n. e. 17 (15,3)	115	n. e. 15 (13,0)	0,96 [0,48; 1,94]	0,903
HRR-Wildtyp	278	n. e. 62 (22,3)	273	n. e. 26 (9,5)	2,40 [1,54; 3,86]	< 0,001
Gesamt					Interaktion ^c :	0,031
<p>a. HR und KI basiert auf Cox-Proportional-Hazards-Modell, beinhaltet die Variablen Behandlung, Subgruppe und den Interaktionsterm von Behandlung und Subgruppe</p> <p>b. p-Wert basiert auf Log-Rank-Test</p> <p>c. p-Wert aus Interaktionstest basiert auf Likelihood Ratio-Test</p> <p>d. 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).</p> <p>e. Unklarer Anteil an Patienten ohne Baseline- oder Folgewert in den Subgruppen, die nicht in die Auswertung eingehen (siehe FN d in Tabelle 5).</p> <p>f. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme um $\geq 23,4$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen.</p> <p>g. Zusammenfassung der Subgruppen viszerale Metastasen und andere Metastasen</p> <p>h. eigene Berechnung</p> <p>i. eigene Berechnung: metaanalytische Zusammenfassung der Subgruppenergebnisse für viszerale und andere Metastasen (Modell mit festem Effekt)</p> <p>j. eigene Berechnung: p-Wert aus Q-Test auf Heterogenität, bezogen auf die beiden Subgruppen nur Knochen vs. viszeral und andere</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; HR: Hazard Ratio; HRR: homologe Rekombinationsreparatur; 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; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal BRCA-Mutationsstatus vor. Für das Merkmal Alter liegt im Gegensatz zum 2. Datenschnitt keine Effektmodifikation vor.

Bei Patienten mit BRCA-Mutation 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.

Bei Patienten ohne BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp) 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

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

Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g) liegt eine Effektmodifikation für das Merkmal BRCA-Mutationsstatus vor.

Bei Patienten mit BRCA-Mutation 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.

Bei Patienten ohne BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp) 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.

Symptomatische skelettbezogene Ereignisse

Für den Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse liegt eine Effektmodifikation für das Merkmal BRCA-Mutationsstatus vor.

Bei Patienten mit BRCA-Mutation 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.

Bei Patienten ohne BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp) 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.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-P

Für den Endpunkt FACT-P liegt eine Effektmodifikation durch die Merkmale Metastasen zu Studienbeginn und BRCA-Mutationsstatus vor. Da sich für das Merkmal BRCA-Mutationsstatus auch für mehrere andere Endpunkte eine Effektmodifikation zeigt, wird in der vorliegenden Datensituation dieses Subgruppenmerkmal als führend erachtet und für den Endpunkt FACT-P nur dieses Subgruppenmerkmal weiter betrachtet.

Bei Patienten mit BRCA-Mutation 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.

Bei Patienten ohne BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp) 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.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs liegt eine Effektmodifikation für das Merkmal BRCA-Mutationsstatus vor.

Für Patienten mit BRCA-Mutation zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Olaparib + Abirateron + P im Vergleich zu Abirateron + P für diese Patientengruppe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Für Patienten ohne BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp) 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.

Spezifische UEs

Diarrhö (PT, UEs)

Für den Endpunkt Diarrhö (PT, UEs) liegt eine Effektmodifikation für das Merkmal HRR-Mutationsstatus vor.

Bei Patienten mit HRR-Mutation zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren

Schaden von Olaparib + Abirateron + P im Vergleich zu Abirateron + P für diese Patientengruppe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Für Patienten ohne HRR-Mutation (HRR-Wildtyp) 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.

2.1.3 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 [7].

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.

2.1.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.1.2.2 und Abschnitt 2.1.2.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 7).

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.

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

Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz, erhoben mittels (BPI-SF Item 9a-g), liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlaubt. Daher wird dieser Endpunkt der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 7: 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 ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben		
BRCA-Mutationsstatus		
BRCA-mutiert	n. e. vs. n. e. HR: 0,29 [0,14; 0,56]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität KI ₀ < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
BRCA-Wildtyp	39,6 vs. 37,9 HR: 0,91 [0,73; 1,13]; p = 0,386	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
MDS (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: n. b.; p = 0,197	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
AML (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: – ^c	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)	n. e. vs. n. e. HR: 1,00 [0,75; 1,34]; p = 0,945	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g)		
BRCA-Mutationsstatus		
BRCA-mutiert	n. e. vs. n. e. HR: 0,29 [0,10; 0,84]; p = 0,023 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
BRCA-Wildtyp	n. e. vs. n. e. HR: 0,95 [0,68; 1,32]; p = 0,764	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 7: 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^a	Ableitung des Ausmaßes^b
symptomatische skelettbezogene Ereignisse BRCA-Mutationsstatus BRCA-mutiert	n. e. vs. 19,7 Monate HR: 0,31 [0,12; 0,78]; p = 0,013 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
BRCA-Wildtyp	n. e. vs. n. e. HR: 0,89 [0,57; 1,40]; p = 0,623	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Auswertungen	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FACT-P Gesamtscore, Verschlechterung um $\geq 23,4$ Punkte BRCA-Mutationsstatus BRCA-mutiert	n. e. vs. 17,4 HR: 0,36 [0,15; 0,85]; p = 0,020 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,75 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
BRCA-Wildtyp	n. e. vs. n. e. HR: 1,04 [0,77; 1,42]; p = 0,790	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 7: 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^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Nebenwirkungen		
SUEs		
BRCA-Mutationsstatus		
BRCA-mutiert	n. e. vs. 20,2 Monate HR: 0,58 [0,27; 1,29]; p = 0,178	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
BRCA-Wildtyp	27,7 vs. 39,5 Monate HR: 1,34 [1,04; 1,71]; HR: 0,75 [0,58; 0,96] ^d ; p = 0,021 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
schwere UEs	19,2 vs. 27,8 Monate HR: 1,31 [1,08; 1,61]; HR: 0,76 [0,62; 0,93] ^d ; p = 0,007	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR: 1,57 [1,08; 2,30]; HR: 0,64 [0,43; 0,93] ^d ; p = 0,019 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Pneumonitis (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 1,62 [0,40; 7,89]; p = 0,506	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Diarrhö (UEs)		
HRR-Mutationsstatus		
HRR-mutiert	n. e. vs. n. e. HR: 0,96 [0,48; 1,94]; p = 0,903	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
HRR-Wildtyp	n. e. vs. n. e. HR: 2,40 [1,54; 3,86]; HR: 0,42 [0,26; 0,65] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,8 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 7: 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 ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Übelkeit (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 2,36 [1,73; 3,25]; HR: 0,42 [0,31; 0,58] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,8 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Appetit vermindert (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 2,10 [1,38; 3,25]; HR: 0,48 [0,31; 0,72] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,8 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SUEs)	n. e. vs. n. e. HR: 2,24 [1,02; 5,42]; HR: 0,45 [0,18; 0,98] ^d ; p = 0,048 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Lungenembolie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 3,06 [1,51; 6,87]; HR: 0,33 [0,15; 0,66] ^d ; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 und Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Anämie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 4,99 [2,85; 9,48]; HR: 0,20 [0,11; 0,35] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 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_o) c. kein Ereignis aufgetreten d. 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; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; HRR: homologe Rekombinationsreparatur; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MDS: Myelodysplastisches Syndrom; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis;</p>		

2.1.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 8 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 8: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Olaparib + Abirateron + P im Vergleich zu Abirateron + P (mehreseitige Tabelle)

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben <ul style="list-style-type: none"> ▫ BRCA-mutiert: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich 	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
Morbidität schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ symptomatische skelettbezogene Ereignisse <ul style="list-style-type: none"> ▫ BRCA-mutiert: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g) <ul style="list-style-type: none"> ▫ BRCA-mutiert: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	–
Gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ FACT-P <ul style="list-style-type: none"> ▫ BRCA-mutiert: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	–
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs: <ul style="list-style-type: none"> ▫ BRCA-Wildtyp: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ schwere UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Abbruch 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 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diarrhö (UEs): <ul style="list-style-type: none"> ▫ HRR-Wildtyp: 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

Tabelle 8: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Olaparib + Abirateron + P im Vergleich zu Abirateron + P (mehreseitige Tabelle)

Positive Effekte	Negative Effekte
BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; HRR: HRR: homologe Rekombinationsreparatur; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich für den 3. Datenschnitt positive und negative Effekte von Olaparib + Abirateron + P im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (jeweils Anhaltspunkte). Die Merkmale BRCA- und HRR-Mutationsstatus stellen für verschiedene Endpunkte Effektmodifikatoren dar. Aufgrund der Effektmodifikation beim Gesamtüberleben durch das Merkmal BRCA-Mutationsstatus werden im Folgenden die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Olaparib + Abirateron + P im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach BRCA-Mutationsstatus getrennt abgeleitet:

Patienten mit BRCA-Mutation

Für Patienten mit BRCA-Mutation zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. In der Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich für den Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen sowie für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g) ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen am FACT-P, zeigt sich für Patienten mit BRCA-Mutation ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

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 erheblichen Überlebensvorteil der Patienten mit BRCA-Mutation infrage stellen. Insgesamt wird daher für Patienten mit BRCA-Mutation ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet.

Patienten ohne BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp)

Für Patienten ohne BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp) ergeben sich ausschließlich negative Effekte in der Kategorie Nebenwirkungen unterschiedlicher Schweregrade und mit unterschiedlichem, teilweise erheblichem Ausmaß. Neben negativen Effekten bei Abbrüchen wegen UEs mit geringem Ausmaß, zeigen sich negative Effekte erheblichen Ausmaßes bei schweren Lungenembolien wie auch schweren Anämien. Auch für die Gesamtrate der SUEs ergibt sich für Patienten ohne BRCA-Mutation ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit geringem Ausmaß. Insgesamt wird für Patienten ohne BRCA-Mutation ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen abgeleitet.

Zusammenfassung

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit BRCA-Mutation mit unvorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Olaparib + Abirateron + P gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patienten ohne BRCA-Mutation 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.

2.2 Fragestellung: Patienten mit vorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist

2.2.1 Studienpool

Für Fragestellung 2 der Nutzenbewertung hat der pU keine relevante Studie identifiziert. (siehe A23-03). Im Dossier geht der pU nicht auf die von ihm gesponsorte und potenziell relevante Studie 8 zum Vergleich von Olaparib + Abirateron + P im Vergleich zu Placebo + Abirateron + P ein und legt keine Studienunterlagen vor. Mit dem Stellungnahmeverfahren hat der pU die vollständigen Studienunterlagen (Studienprotokoll, Statistischer Analyseplan, Studienbericht, etc.) nachgereicht, allerdings ohne jegliche Aufbereitung der Daten gemäß Modulvorlagen.

Aus Sicht des pU ist die Studie 8 nicht für die Nutzenbewertung relevant, da es sich nicht um eine Multi-Komparator-Studie handele und diese die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie folglich nicht abbilde. Basierend auf den vom pU nachgereichten Informationen zur Studie 8 wird die Relevanz für die Nutzenbewertung nachfolgend bewertet.

Studiencharakteristika

Tabelle 9 und Tabelle 10 beschreiben die Studie 8.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studie 8 – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studie 8	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patienten mit mCRPC ^b , nach Chemotherapie mit Docetaxel im mCRPC-Stadium und mit einem ECOG-PS ≤ 2	Olaparib + Abirateron + P (N = 71) Placebo + Abirateron + P (N = 71)	Screening: 28 Tage Behandlung: bis zur Krankheitsprogression ^c , Nebenwirkungen, Entscheidung des Patienten oder der Ärztin / des Arztes, Lost to follow-up Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis Tod oder finaler OS-Analyse	41 Zentren in Belgien, Frankreich, Italien, Kanada, Niederlande, Polen, Russland, Spanien, Vereinigtes Königreich, Tschechische Republik und den USA 04/2014–laufend Datenschnitt: 22.09.2017 ^d	primär: rPFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten basierend auf den Informationen des pU aus den Stellungnahmen.</p> <p>b. Histologisch oder zytologisch bestätigt Kastrationsresistenz war definiert als PSA-Erhöhung oder andere Zeichen einer Progression bei bestehender ADT und Serumtestosteronspiegel ≤ 50 ng/dl. Metastasierter-Status war 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. beurteilt gemäß RECIST 1.1 Kriterien und PCWG-3-Kriterien; eine Weiterbehandlung war allerdings erlaubt, wenn die Prüferin / der Prüfer zu dem Urteil kam, dass der Patient von der Weiterbehandlung profitiert</p> <p>d. Die primäre rPFS Analyse wurde nach 100 Ereignisse geplant, die finale Analyse war nach 60 % Todesfällen geplant. Vor der Datenbankschließung für die primäre Analyse wurde antizipiert, dass bereits zu diesem Zeitpunkt ≥ 60 % der Patienten in der Studie verstorben sind und daher wurde die Analyse zu diesem Datenschnitt als final angesehen.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; CT: Computertomografie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; MRT: Magnetresonanztomografie; N: Anzahl randomisierter Patienten; P: Prednison oder Prednisolon; PCWG-3: Prostate Cancer Working Group Version 3; PSA: Prostataspezifisches 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 10: Charakterisierung der Intervention in der Studie 8– RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P

Studie	Intervention	Vergleich
Studie 8	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</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Olaparib / Placebo: bei Toxizität 2 Dosisreduktionen in 50 mgSchritten erlaubt (250 mg 2-mal täglich und anschließend 200 mg 2-mal täglich) ▪ Abirateron, Prednison und Prednisolon: bei Toxizität Dosisreduktionen gemäß Fachinformation erlaubt ▪ Olaparib / Placebo und Abirateron konnten unabhängig voneinander abgebrochen werden. Beim Abbruch von Abirateron alleine wurden die Untersuchungen weiter wie geplant durchgeführt. Beim Abbruch von Olaparib/Placebo wurden nur die Follow-up Untersuchungen durchgeführt. 		
<p>Vorbehandlung</p> <p><u>erforderlich</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ADT mit Serumtestosteron < 50 ng/dl ▪ ≥ 2 Zyklen Docetaxel Behandlung im mCRPC Stadium <p><u>erlaubt</u></p> <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jegliche Therapie mit PARP-Inhibitoren (einschließlich Olaparib) ▪ jede Exposition gegenüber einem CYP17-Inhibitor ▪ Antiandrogene der zweiten Generation (einschließlich Abirateron und Enzalutamid) ▪ ≥ 2 Chemotherapie-Schemata für das mCRPC ▪ Immuntherapie oder Radium-223 für das mCRPC ▪ experimentelle Behandlung ≤ 30 Tage vor 1. Dosis der Studienmedikation ▪ Substrate von CYP2D6 mit engem therapeutischem Index (z. B. Thioridazin) ▪ potente CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren ≤ 2 Wochen vor Start der Studienmedikation (3 Wochen für Echtes Johanniskraut) ▪ größere chirurgische Eingriffe < 2 Wochen vor Start der Studienmedikation 		
<p>Begleitbehandlung</p> <p><u>erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ palliative Strahlentherapie zur Behandlung von Knochenmetastasen ▪ Bisphosphonate oder Denosumab zur Vorbeugung von skelettbezogenen Ereignissen bei Knochenmetastasen ▪ Kortikosteroide, nur bei stabiler Dosierung ≥ 4 Wochen vor 1. Dosis der Studienmedikation und während der Studie <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Krebstherapien: Chemotherapie, Immuntherapie, Biologika, andere Therapien (Ausnahme: GnRH-Analoga) ▪ starke oder mäßige CYP3A-Inhibitoren und -Induktoren sollten vermieden werden 		
<p>ADT: Androgendeprivationstherapie; CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; CYP17: 17α 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</p>		

Bei der Studie 8 [8] handelt es sich um eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Olaparib + Abirateron + P mit Placebo + Abirateron + P bei erwachsenen Patienten mit vorbehandeltem mCRPC. Voraussetzung für die Studienteilnahme war eine Chemotherapie mit Docetaxel im mCRPC-Stadium. Patienten, welche die Behandlung mit Docetaxel aufgrund von Toxizität abgebrochen haben, durften an der Studie teilnehmen, sofern sie mindestens 2 Zyklen Docetaxel erhalten hatten.

Gemäß Einschlusskriterien mussten die Patienten Kandidaten für eine Abiraterontherapie sein und zu Studienbeginn eine Krankheitsprogression bei bestehender ADT aufweisen. Patienten, die zuvor Antiandrogene der zweiten Generation oder bereits mehr als 2 Chemotherapien für das metastasierte Prostatakarzinom erhalten hatten, war die Teilnahme an der Studie untersagt. Zudem mussten die Patienten einen Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von ≥ 2 aufweisen.

Insgesamt wurden 142 Patienten in die Studie 8 eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung mit Olaparib + Abirateron + P (N = 71) oder Placebo + Abirateron + P (N = 71) zugeteilt. Der Randomisierung lagen keine Stratifizierungsfaktoren zugrunde.

Die Behandlung mit Olaparib + Abirateron + P und Abirateron + P erfolgte entsprechend der jeweiligen Fachinformation [9,10].

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

Relevanz der Studie 8 für die Nutzenbewertung

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie 8

Der G-BA hat für Fragestellung 2 eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und des BRCA1/2-Mutationsstatus als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt und als geeignete Komparatoren 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). Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation

ableiten lassen. Die Relevanz der von der patientenindividuellen Therapie umfassten Komparatoren Olaparib, Abirateron und Enzalutamid für die Population der Studie 8 wird im Folgenden beschrieben. Gemäß Fachinformation ist eine Monotherapie mit Olaparib beim mCRPC bei Patienten mit BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und / oder somatisch) indiziert, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz umfasste, progredient ist [9]. Basierend auf den Angaben im Studienbericht der Studie 8 wies keiner der Patienten eine BRCA1-Mutation auf, 6 Patienten (4,2 %) wiesen eine BRCA2-Mutation auf. Bei je 3 Patienten (2,1 %) lag für BRCA1 bzw. BRCA2 eine Variante unbekannter Bedeutung vor. Der Anteil der Patienten, die keine Mutation aufwiesen, betrug 25,4 % für BRCA1 und 24,6 % für BRCA2. Für den Großteil (> 65 %) der Patienten war der Mutationsstatus als unbekannt, fehlend oder fehlgeschlagen dokumentiert. Allein aufgrund des dokumentierten BRCA-Mutationsstatus wäre eine Monotherapie mit Olaparib somit nur für einen sehr geringen Anteil der Patienten in Studie 8 infrage gekommen. Darüber hinaus stellte eine vorherige Behandlung mit einem Antiandrogen der zweiten Generation (einschließlich Abirateron und Enzalutamid) in der Studie 8 ein Ausschlusskriterium dar, was Voraussetzung für die zulassungskonforme Behandlung mit einer Olaparib Monotherapie wäre. Insgesamt lag für die in der Studie 8 untersuchte Patientenpopulation keine Indikation für eine Olaparib Monotherapie vor.

Als Optionen der patientenrelevanten Therapie verbleiben demnach die vom G-BA festgelegten Komparatoren Abirateron + P und Enzalutamid. Gemäß Einschlusskriterium der Studie 8 musste für die Patienten eine Therapie mit Abirateron + P geeignet sein, wobei keine weiteren Angaben vorliegen, anhand welcher Kriterien diese Entscheidung getroffen wurde. Die zugelassenen Anwendungsgebiete von Abirateron + P und Enzalutamid sind deckungsgleich und auch die Leitlinien nennt keine patientenindividuellen Kriterien anhand derer die Therapieentscheidung getroffen werden soll. Anhand der Studie 8 können somit Aussagen zum Zusatznutzen von Olaparib + Abirateron + P für die Patienten getroffen werden, für welche Abirateron + P eine geeignete patientenindividuelle Therapie darstellt.

Begleitbehandlung mit ADT

Wie bereits in A23-03 beschrieben ist die Anwendung von Olaparib + Abirateron + P oder Abirateron + P im vorliegenden Anwendungsgebiet ohne eine begleitende Therapie mit einem GnRH-Analogen nicht zulassungskonform. Kastrationsresistenz war in der Studie 8 als Erhöhung des Prostataspezifischen Antigens oder anderer Zeichen der Krankheitsprogression unter einer Androgen-Deprivationstherapie mit einem Serumtestosteronspiegel ≤ 50 ng/dl definiert. Aus dem Studienprotokoll geht nicht hervor, dass die Fortsetzung einer bestehenden Behandlung mit GnRH-Analoga verpflichtend war. Entsprechend der Angaben im Studienbericht erhielten insgesamt 39,4 % der Patienten (40,8 % Interventionsarm vs. 38,0 % Kontrollarm) während der Studie 8 eine Behandlung mit einem GnRH-Analogen. Darüber hinaus hatten 7 % eine vorherige bilaterale Orchiektomie (5,6 % Interventionsarm vs.

8,5 % Kontrollarm). Basierend auf vorliegenden Daten hätten insgesamt maximal 46,4 % eine ADT erhalten. Aus der Diskussion in den Stellungnahmen und der Anhörung zu Olaparib [11] lässt sich entnehmen, dass es sich bei der Fortführung der ADT im vorliegenden Anwendungsgebiet um einen Therapiestandard handelt. Es bleibt offen, ob in der Studie 8 eine umfassende Dokumentation der begleitenden ADT stattgefunden hat. Entsprechend ergibt sich eine Unsicherheit, ob alle Patienten die bestehende ADT entsprechend der Zulassung während der Studie fortgeführt haben.

Fehlende Indikation für eine Chemotherapie in der Studie 8

Olaparib + Abirateron + P ist zugelassen für Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist. In der Studie 8 war dies kein explizites Einschlusskriterium. Die Vorgabe in den Einschlusskriterien lautete lediglich, dass die Therapie mit Abirateron + P für die Patienten geeignet sein soll. Es liegen keine weiteren Angaben dazu vor, anhand welcher Kriterien diese Entscheidung getroffen wurde. Vor dem Hintergrund, dass keine klaren Kriterien vorliegen, wann eine Chemotherapie klinisch indiziert ist, und der Tatsache, dass alle Patienten in der vorherigen Therapielinie bereits eine Chemotherapie mit Docetaxel erhalten haben, wird in der vorliegenden Situation davon ausgegangen, dass dieser Anteil in einem Bereich liegt, der es zulässt, die Gesamtpopulation der Studie 8 für die vorliegende Fragestellung heranzuziehen.

Zusammenfassung

Die Studie 8 wurde innerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets von Olaparib + Abirateron + P sowie der hier vorliegenden Fragestellung durchgeführt. Der pU legt zwar die Studienunterlagen der Studie 8 vor, legt aber keine Aufbereitung der Daten gemäß Modulvorlagen vor. Das Dossier des pU ist daher für Fragestellung 2 unvollständig.

Analog zur Studie PROpel, die für Fragestellung 1 herangezogen wurde, ergeben sich Unsicherheiten bezüglich der fehlenden Indikation für eine Chemotherapie sowie einer Begleitbehandlung mit ADT. Aus der Studie 8 lassen sich Aussagen zur Teilpopulation der Patienten, für die Abirateron + P eine geeignete patientenindividuelle Therapie darstellt, ableiten.

3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Olaparib + Abirateron + P aus der Dossierbewertung A23-03 für Fragestellung 1: für Patienten mit BRCA-Mutation ergibt sich auf Basis der Ergebnisse des 3. Datenschnitts ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Olaparib + Abirateron + P gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Fragestellung 2 ergibt sich keine Änderung im Vergleich zur Dossierbewertung A23-03.

Die nachfolgende Tabelle 11 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Olaparib + Abirateron + P unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A23-03 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 11: Olaparib + Abirateron + P – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit unvorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist ^b	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^c	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten mit BRCA-Mutation: Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen^{d, e} ▪ Patienten ohne BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp): Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen^{d, e}
2	Erwachsene mit vorbehandeltem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist ^b	patientenindividuelle Therapie ^f 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; EGOC-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; mCRPC: metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom; P: Prednison oder Prednisolon

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Olaparib (Prostatakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 19.04.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-03_olaparib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. AstraZeneca. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1537: Olaparib (Prostatakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/917/#stellungennahmen> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. AstraZeneca. Olaparib (Lynparza); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 26.04.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/917/#dossier>.
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; Clinical Study Report Addendum 2 [unveröffentlicht]. 2023.
5. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Prostatakarzinom; Version 6.2 [online]. 2021 [Zugriff: 17.01.2023]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/043-022OL>.
6. 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.
7. 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>.
8. AstraZeneca. Ph II Study to Evaluate Olaparib With Abiraterone in Treating Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. 2023 [Zugriff: 12.06.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01972217>.
9. AstraZeneca. Lynparza 100 mg / 150 mg Filmtabletten [online]. 2023 [Zugriff: 17.01.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021996>.
10. Janssen. Zytiga 500 mg Filmtabletten [online]. 2022 [Zugriff: 20.01.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021439>.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Olaparib: mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 SGB V - stenografisches Wortprotokoll [online]. 2023 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/917/#stellungnahmen>.

Anhang A Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)

A.1 Mortalität

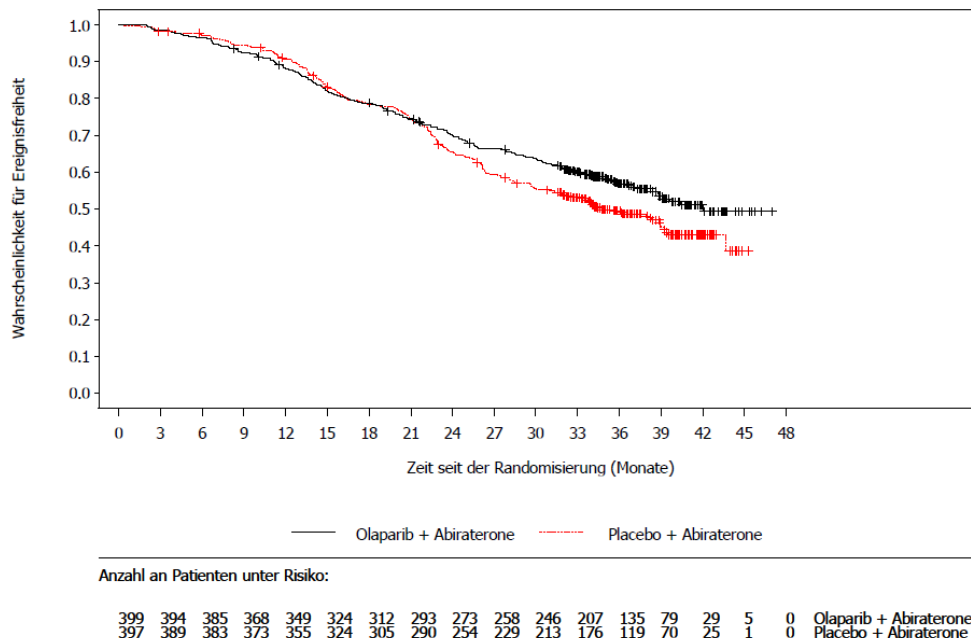


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 3. Datenschnitt (12.10.2022)

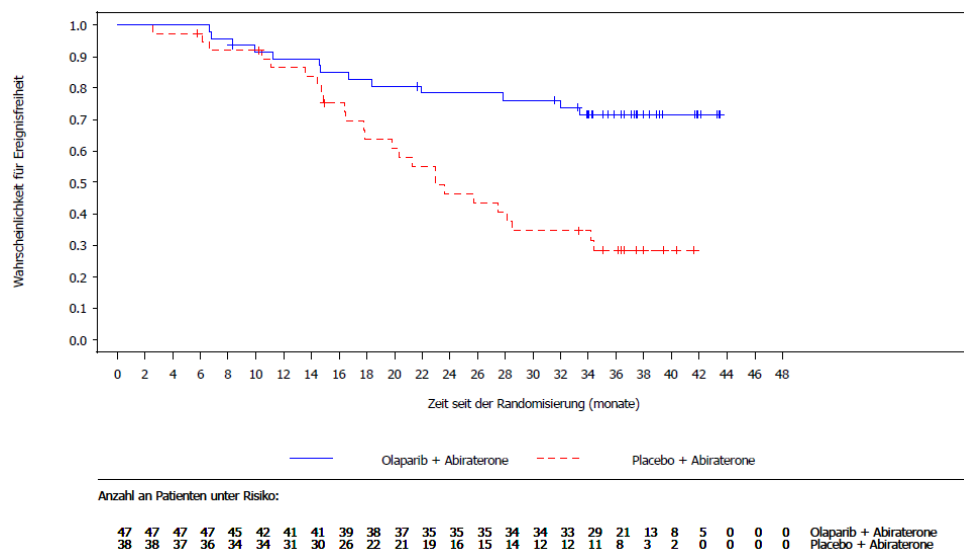


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben bei Patienten mit BRCA-Mutation – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 3. Datenschnitt (12.10.2022)

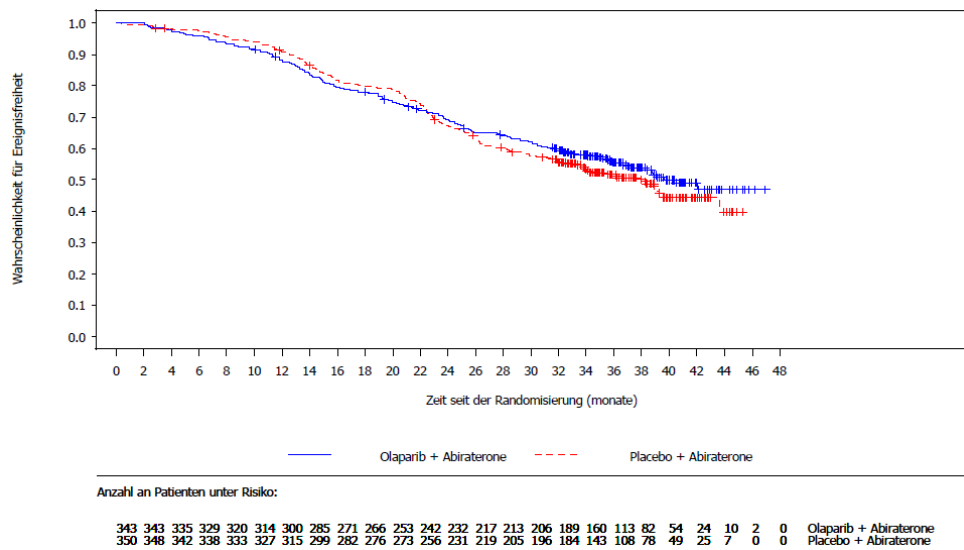


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben bei Patienten ohne BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 3. Datenschnitt (12.10.2022)

A.2 Morbidität

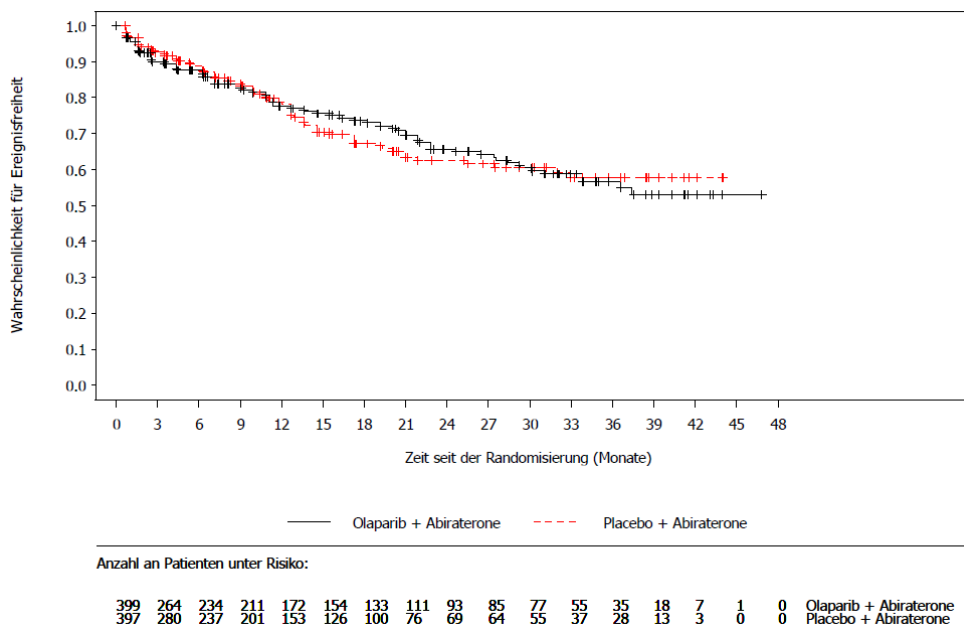


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 3. Datenschnitt (12.10.2022)

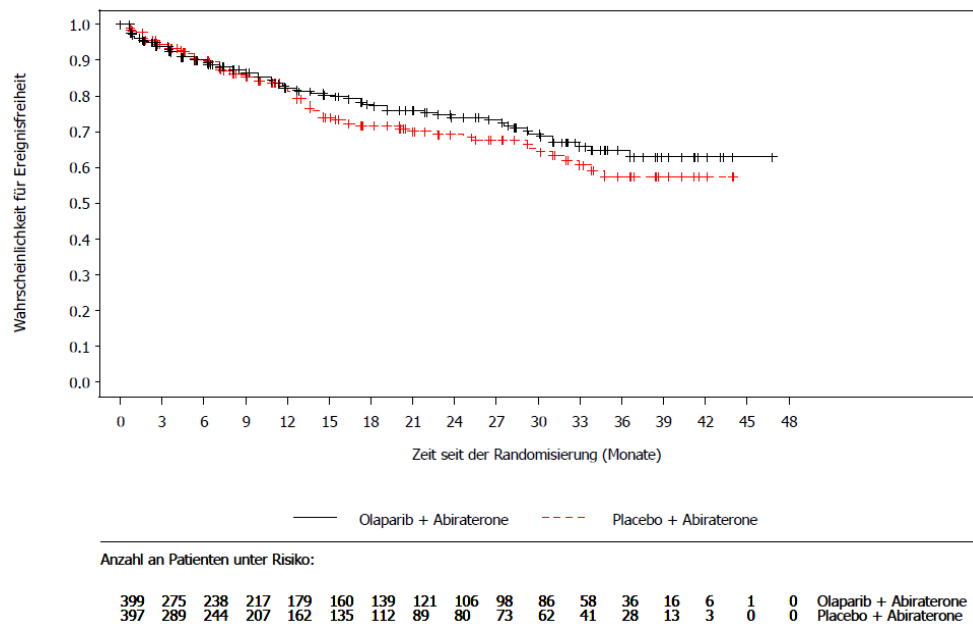


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Items 9a-g) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, Datenschnitt (12.10.2022)

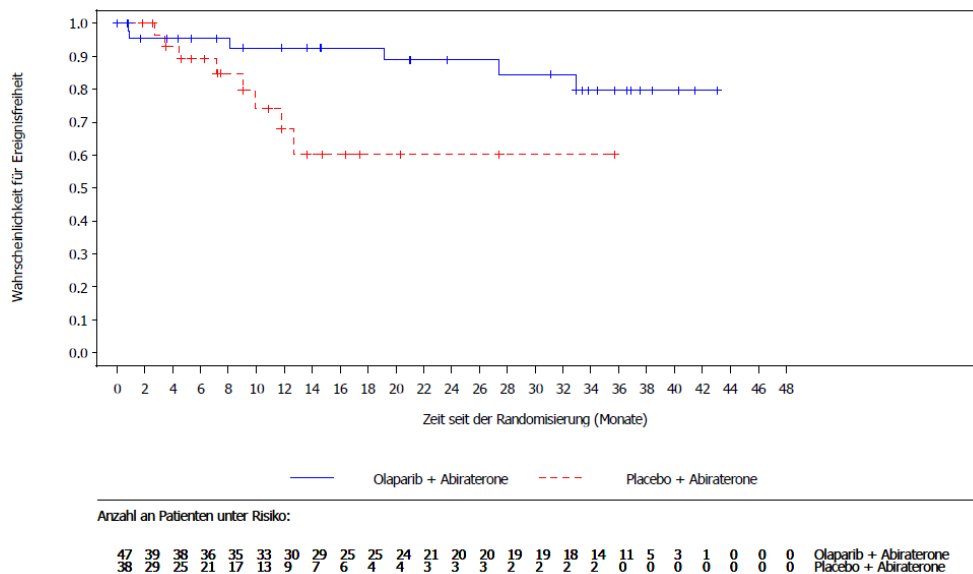


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Items 9a-g) bei Patienten mit BRCA-Mutation– RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, Datenschnitt (12.10.2022)

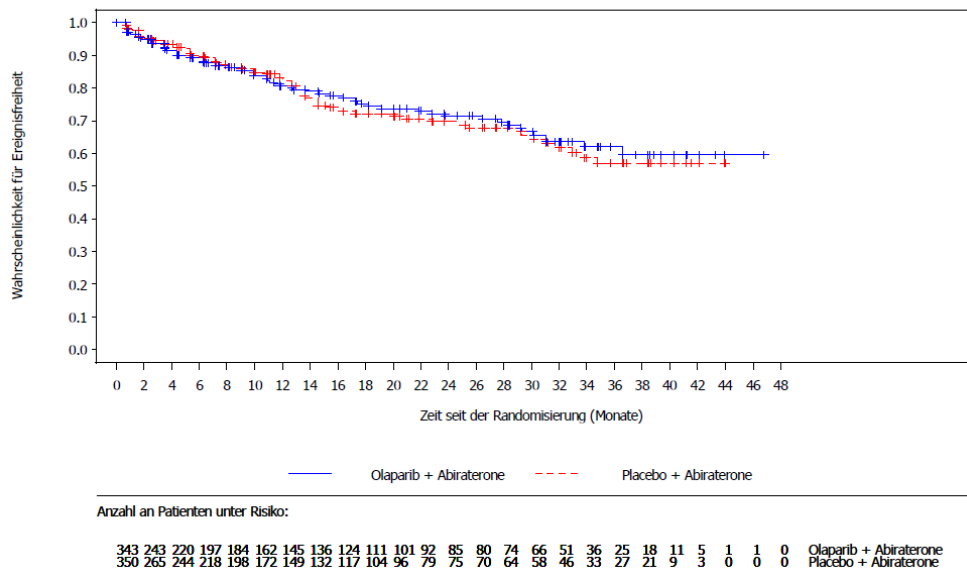


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Items 9a-g) bei Patienten ohne BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, Datenschnitt (12.10.2022)

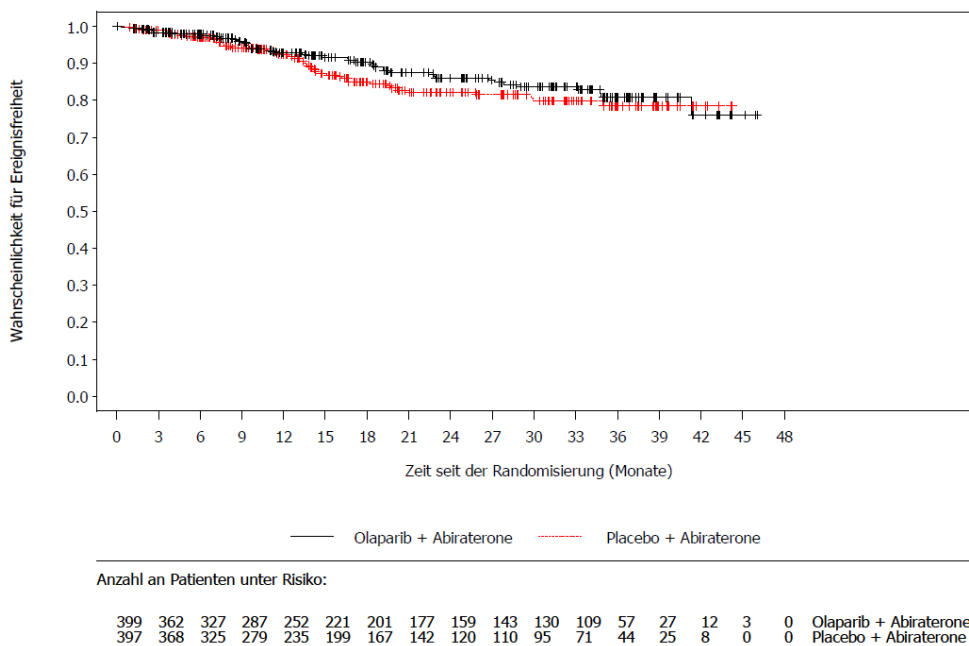


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 3. Datenschnitt (12.10.2022)

A.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

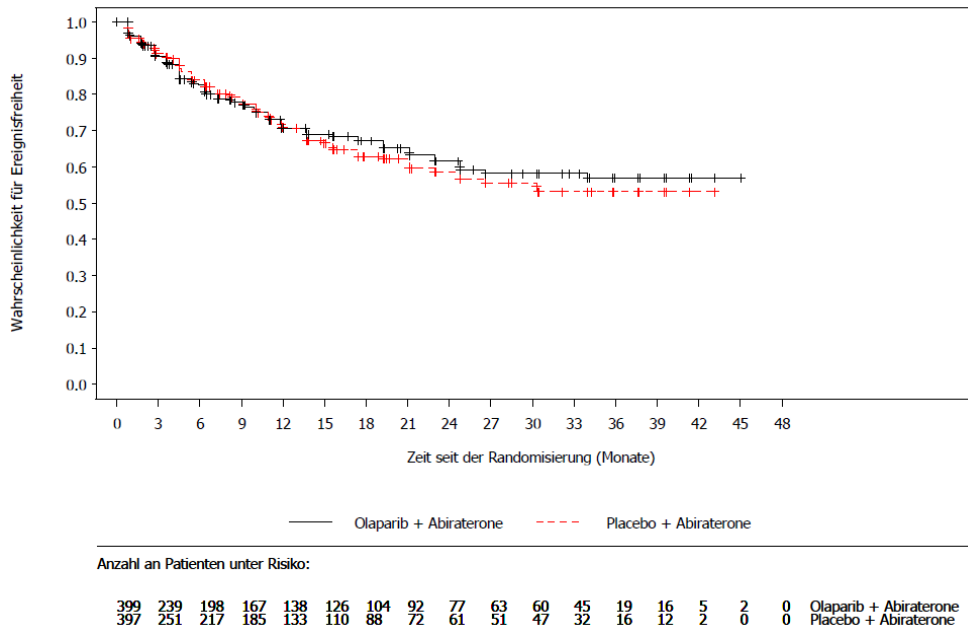


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt FACT-P Gesamtscore – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 3. Datenschnitt (12.10.2022)

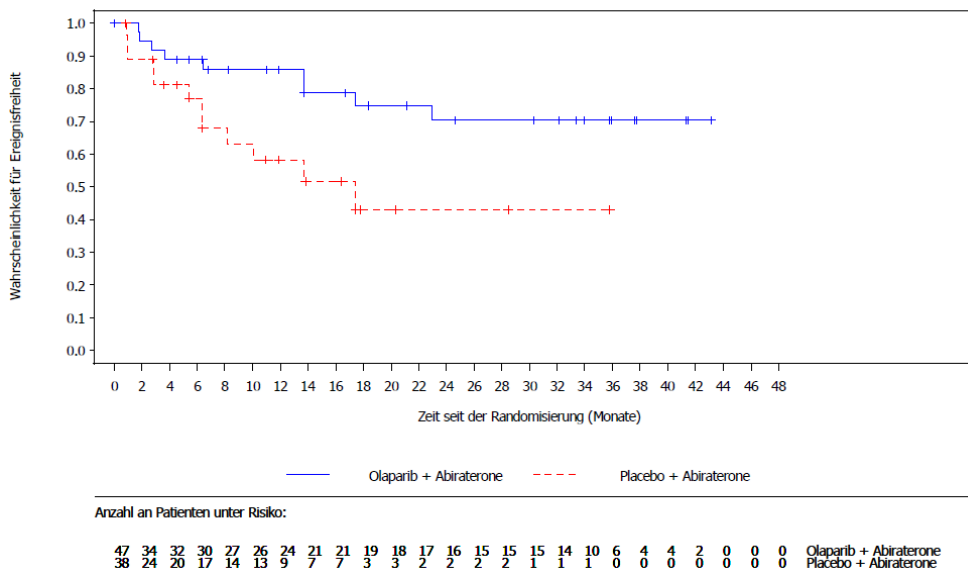


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt FACT-P Gesamtscore bei Patienten mit BRCA-Mutation – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 3. Datenschnitt (12.10.2022)

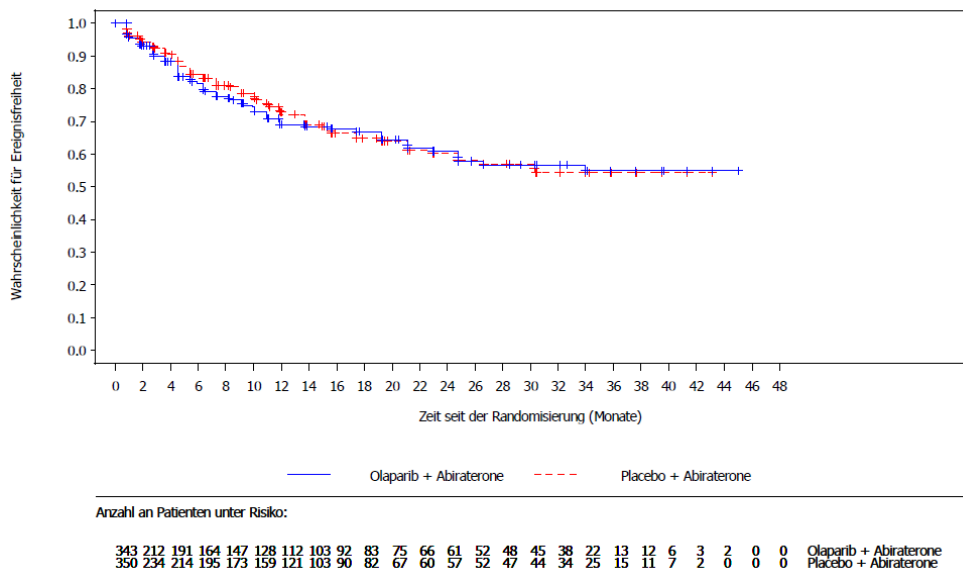


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt FACT-P Gesamtscore bei Patienten ohne BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 3. Datenschnitt (12.10.2022)

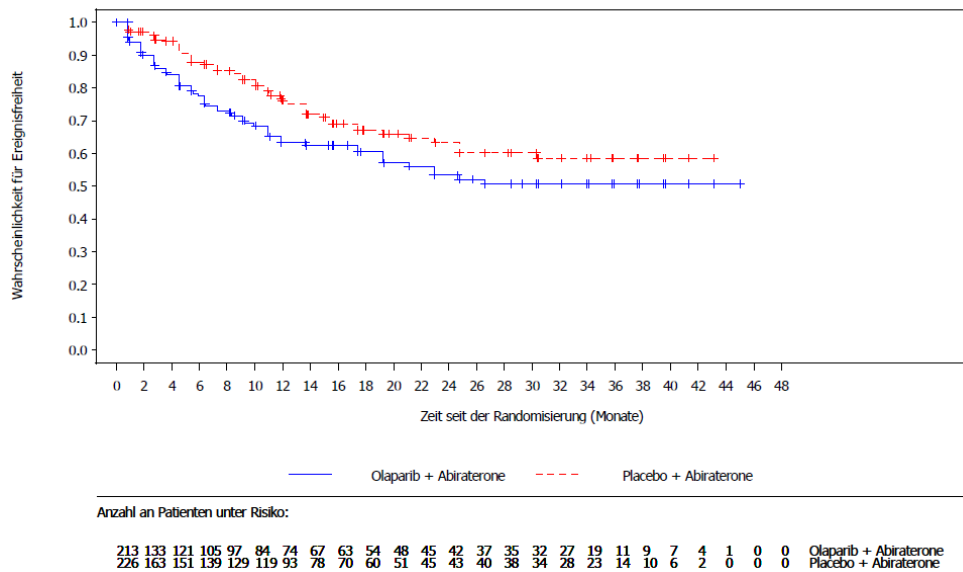


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt FACT-P Gesamtscore bei Patienten mit Knochenmetastasen (nur Knochen) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 3. Datenschnitt (12.10.2022)

A.4 Nebenwirkungen

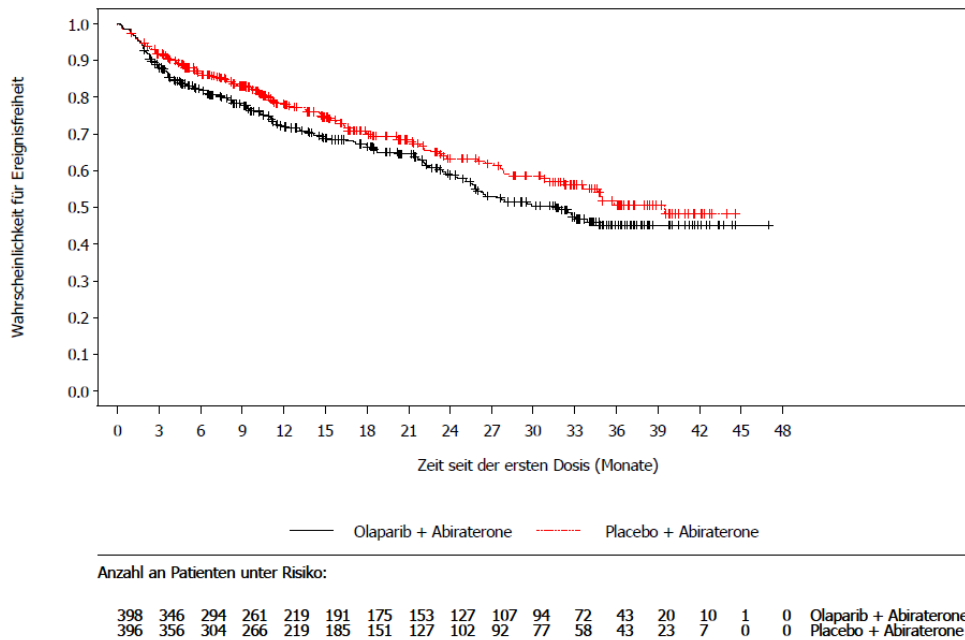


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 3. Datenschnitt (12.10.2022)

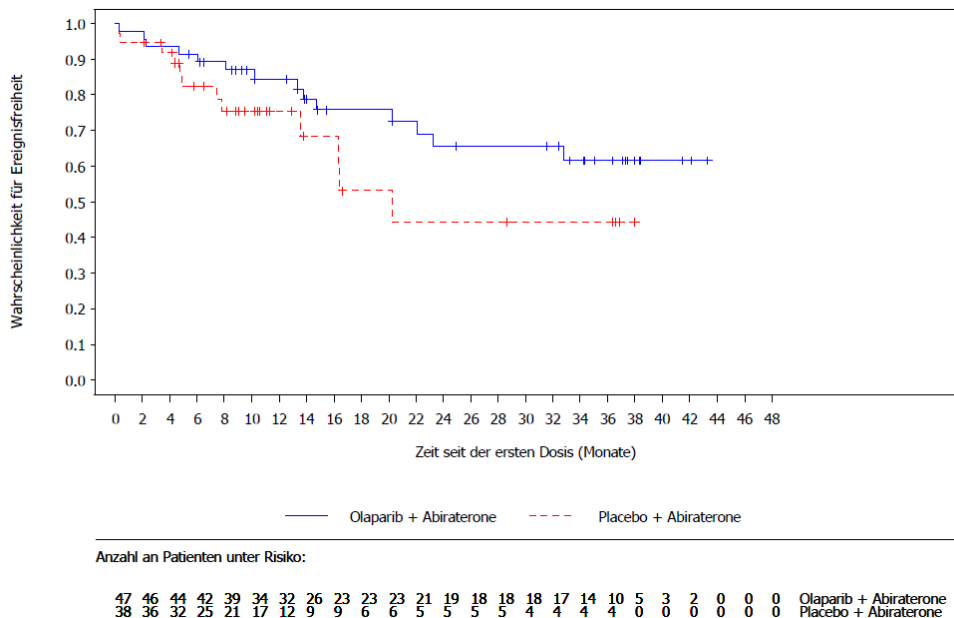


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs bei Patienten mit BRCA-Mutation – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 3. Datenschnitt (12.10.2022)

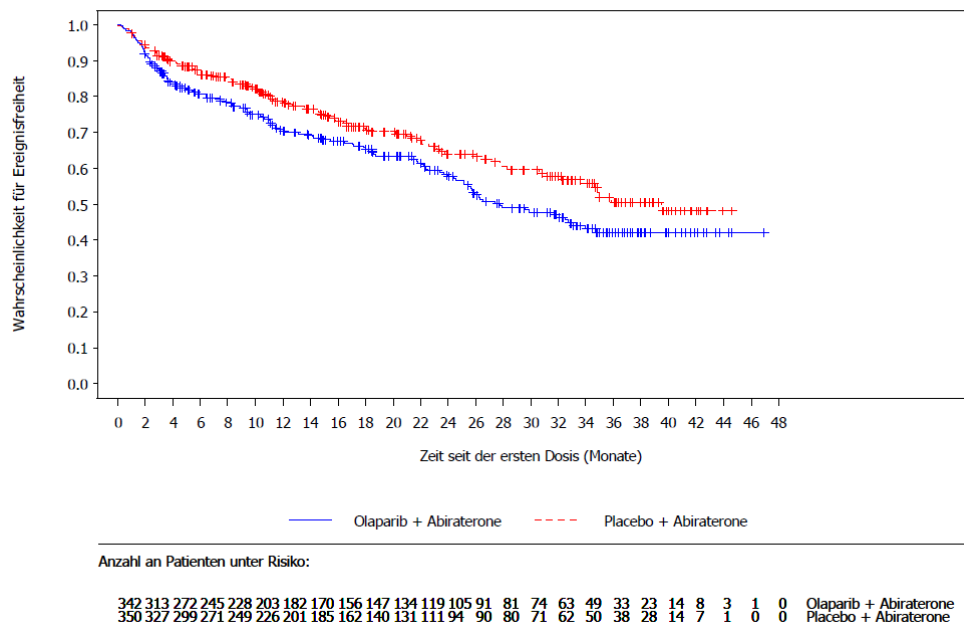


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs bei Patienten ohne BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 3. Datenschnitt (12.10.2022)

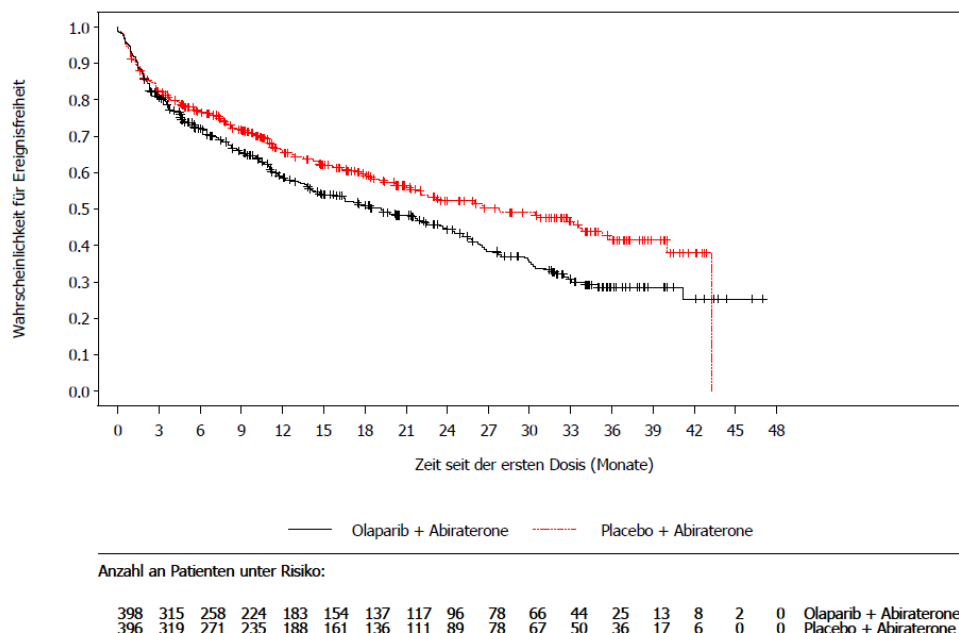


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 3. Datenschnitt (12.10.2022)

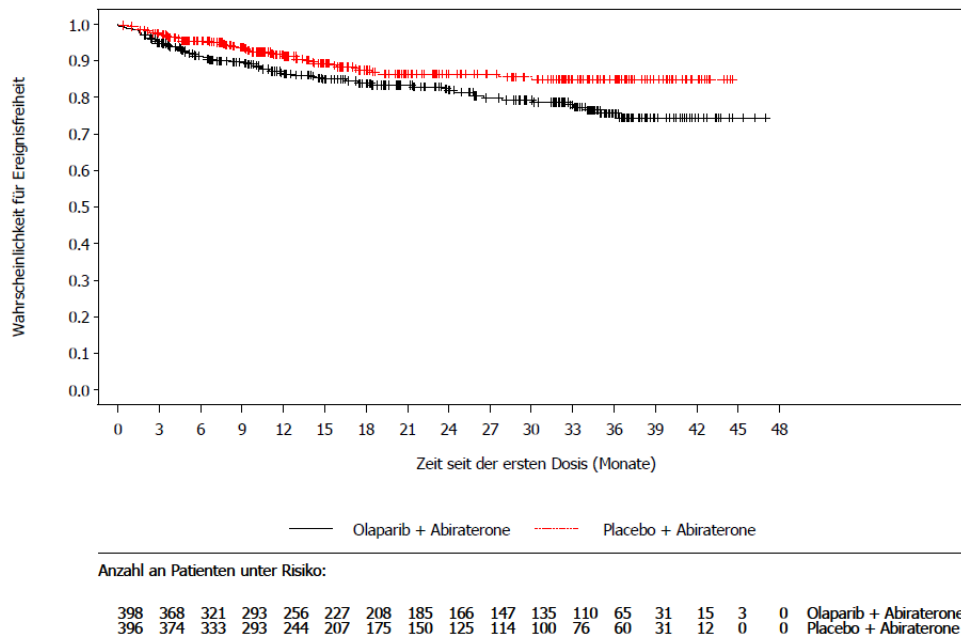


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 3. Datenschnitt (12.10.2022)

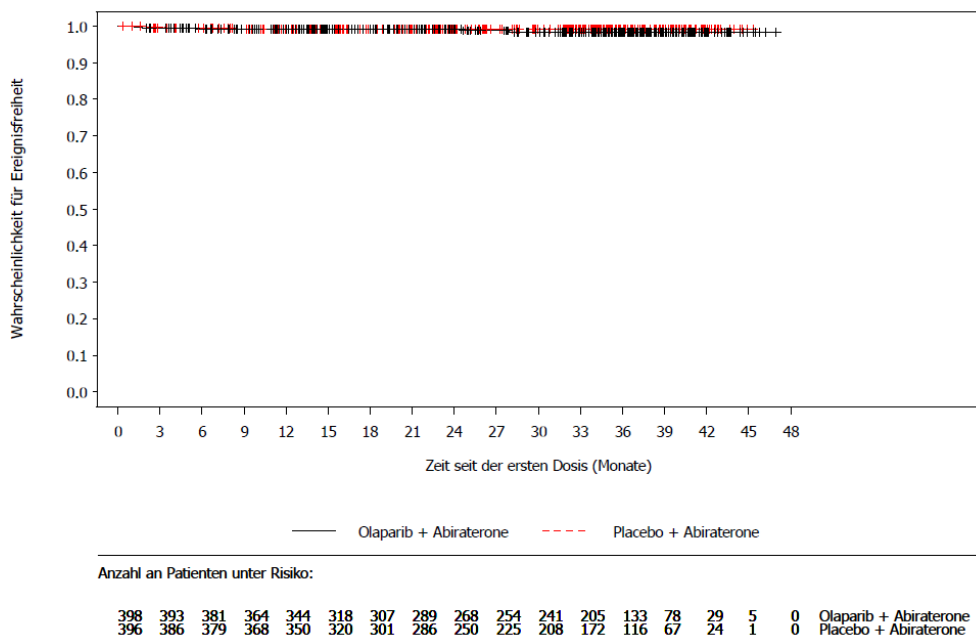


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Pneumonitis (UEs) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 3. Datenschnitt (12.10.2022)

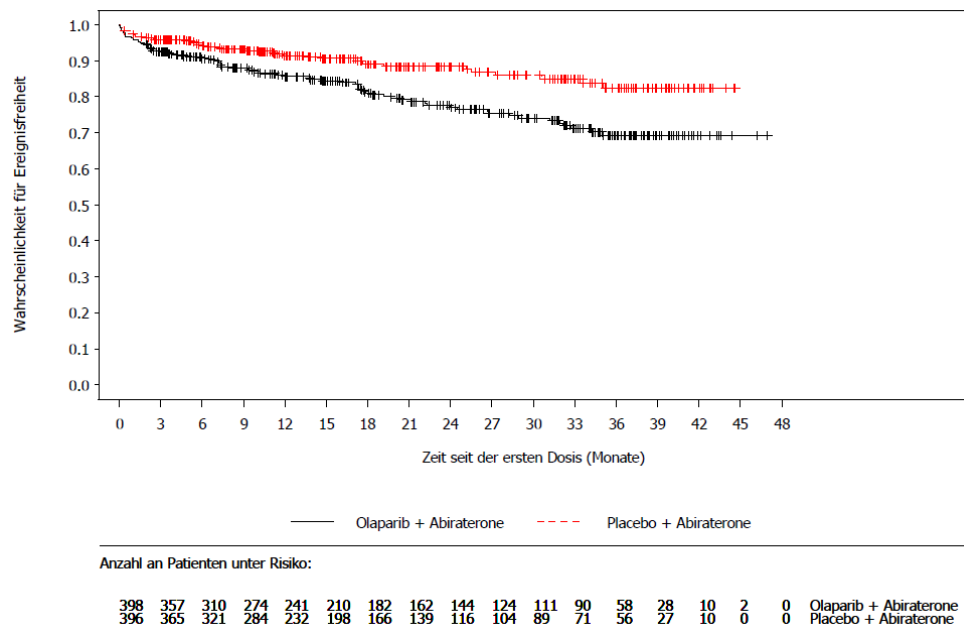


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (UEs) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 3. Datenschnitt (12.10.2022)

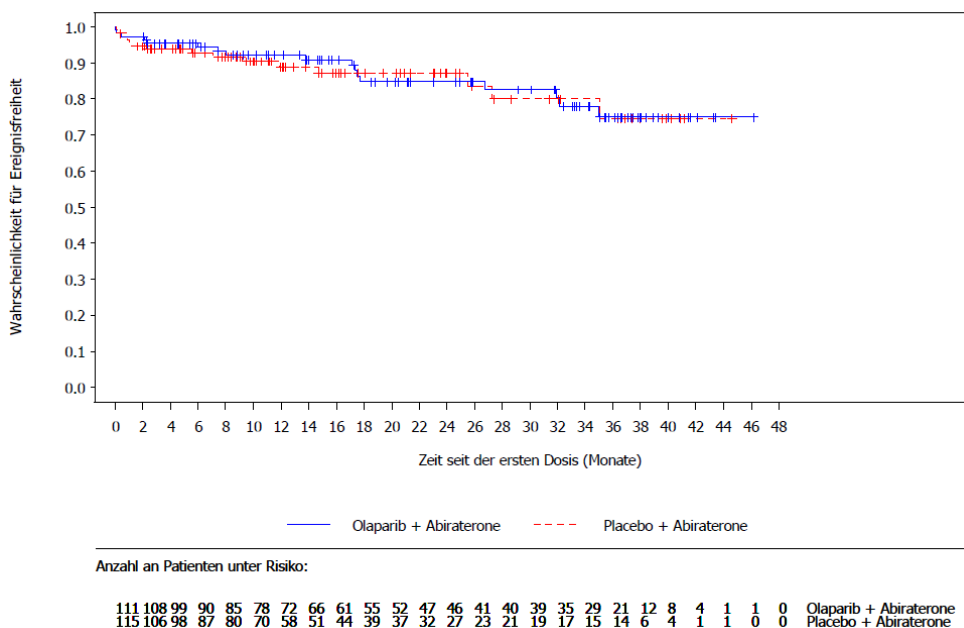


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (UEs) bei Patienten mit HRR-Mutation – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 3. Datenschnitt (12.10.2022)

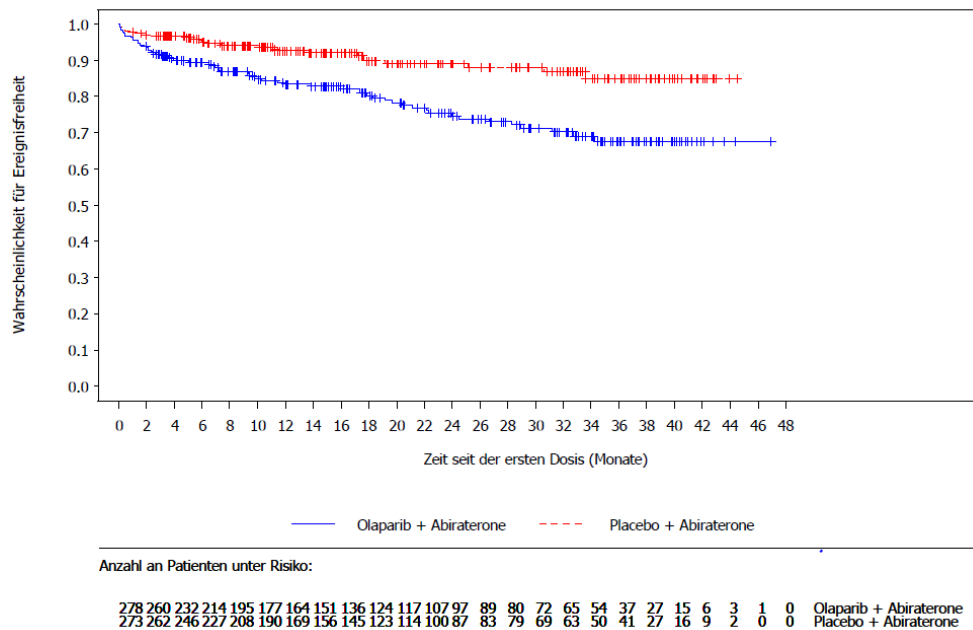


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (UEs) bei Patienten ohne HRR-Mutation (HRR-Wildtyp) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 3. Datenschnitt (12.10.2022)

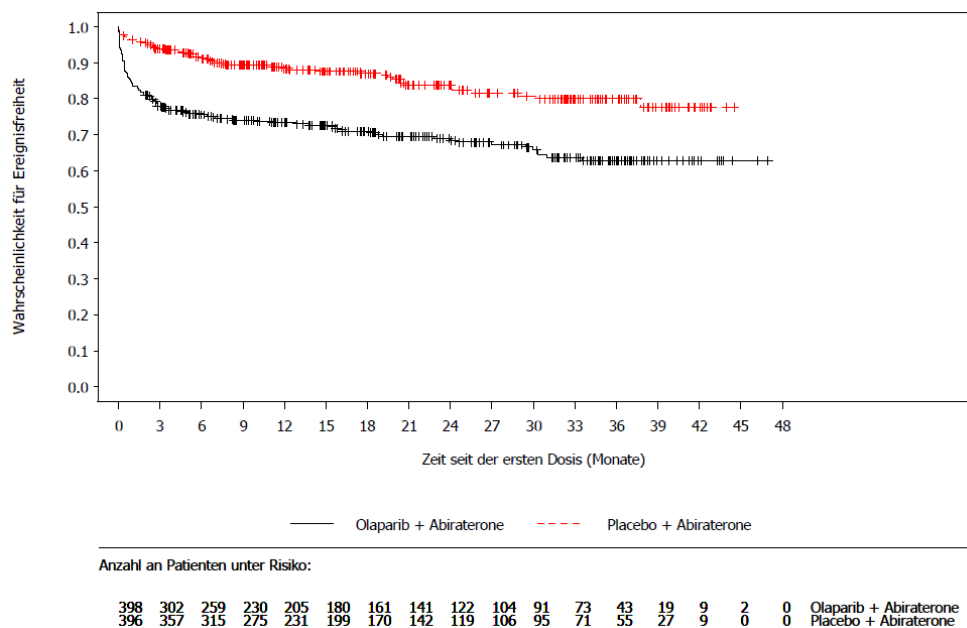


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit (PT, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 3. Datenschnitt (12.10.2022)

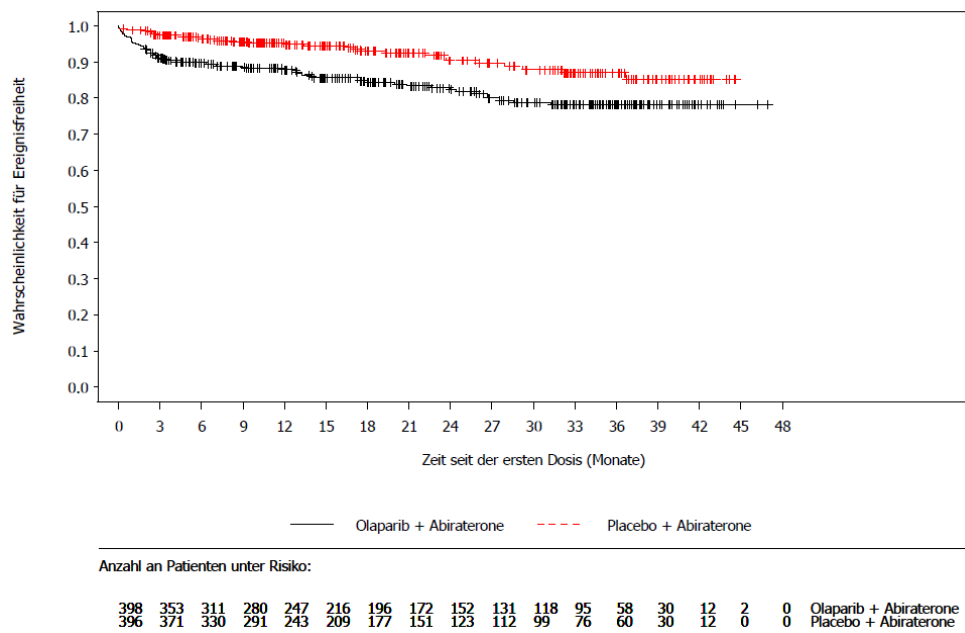


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetit vermindert (PT, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 3. Datenschnitt (12.10.2022)

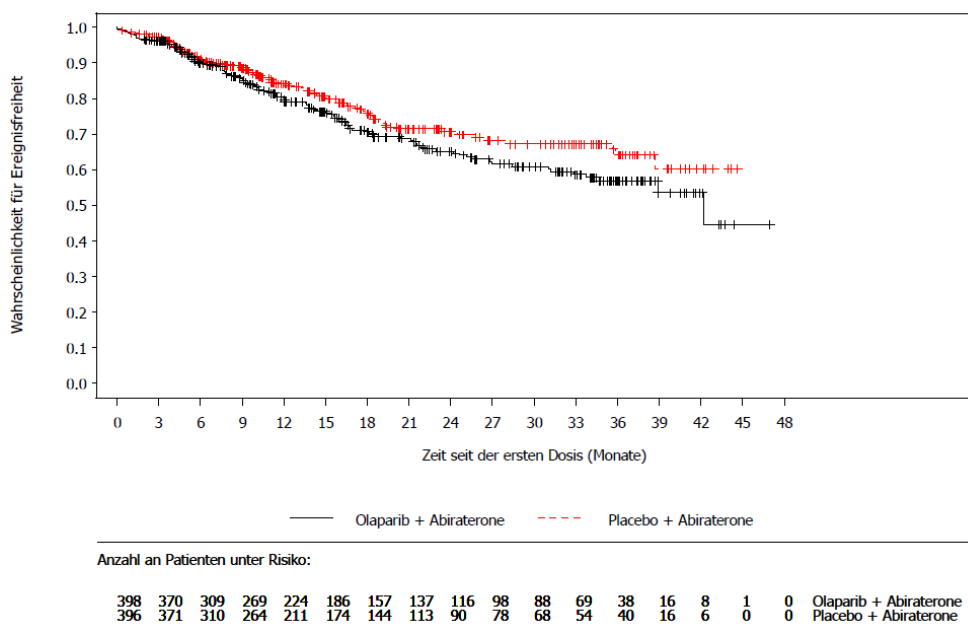


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 3. Datenschnitt (12.10.2022)

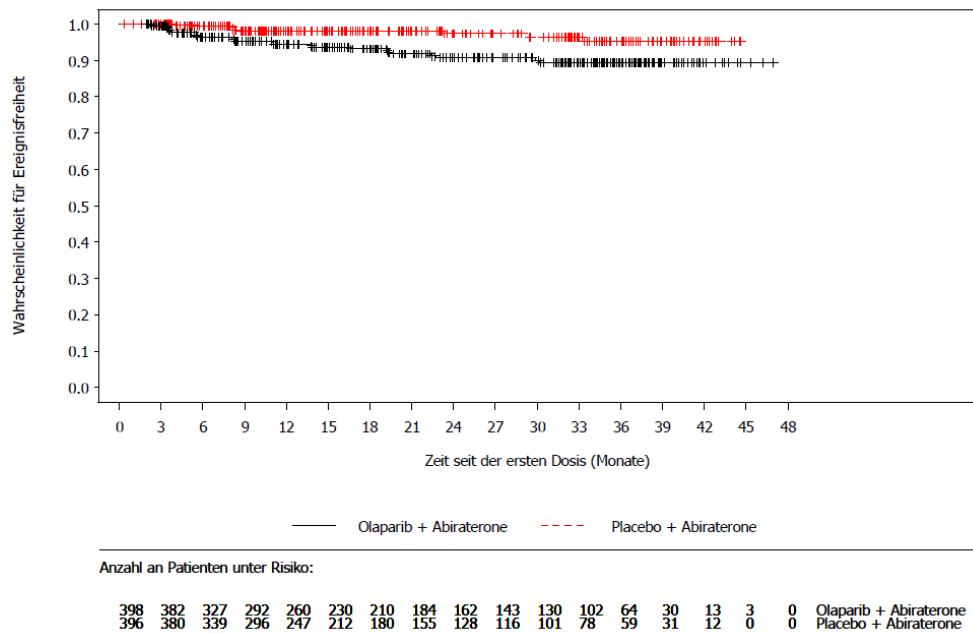


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Lungenembolie (PT, schwere UEs) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 3. Datenschnitt (12.10.2022)

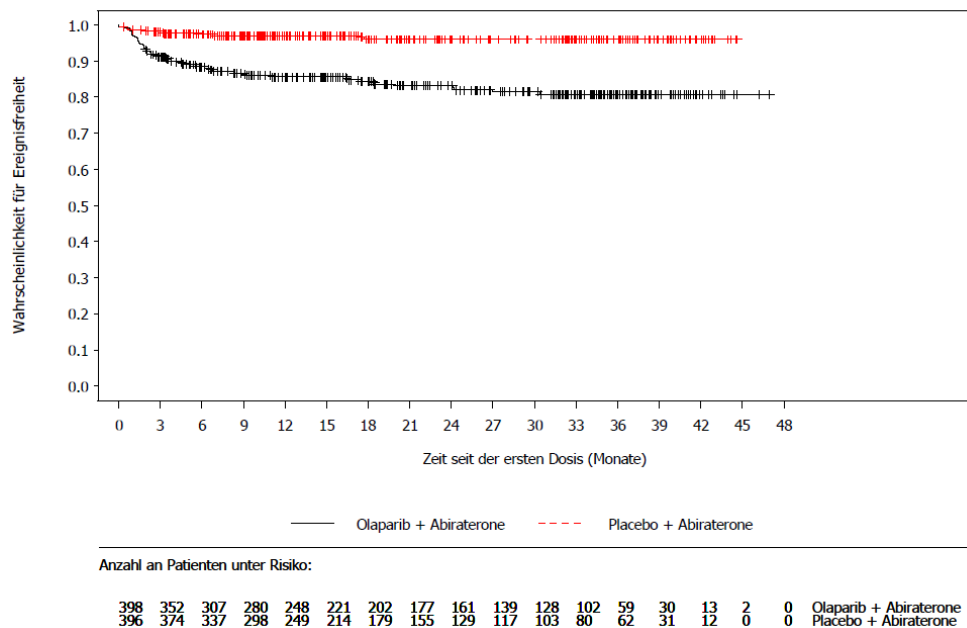


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Anämie (PT, schwere UEs) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P, Studie PROpel, 3. Datenschnitt (12.10.2022)

Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 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 ≥ 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 12: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Olaparib + Abirateron + P N = 398	Placebo + Abirateron + P N = 396
PROpel, Datenschnitt 12.10.2022		
Gesamtrate UEs	389 (97,7)	380 (96,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	213 (53,5)	181 (45,7)
Asthenie	48 (12,1)	40 (10,1)
Ermüdung	114 (28,6)	81 (20,5)
Fieber	29 (7,3)	21 (5,3)
Ödem peripher	49 (12,3)	50 (12,6)
Unwohlsein	15 (3,8)	10 (2,5)
Augenerkrankungen	32 (8,0)	25 (6,3)
Katarakt	10 (2,5)	9 (2,3)
Endokrine Erkrankungen	13 (3,3)	7 (1,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	134 (33,7)	90 (22,7)
Dyspnoe	39 (9,8)	27 (6,8)
Husten	47 (11,8)	29 (7,3)
Lungenembolie	29 (7,3)	9 (2,3)
Nasenverstopfung	3 (0,8)	11 (2,8)
Schmerzen im Oropharynx	14 (3,5)	6 (1,5)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	18 (4,5)	21 (5,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	93 (23,4)	87 (22,0)
Ausschlag	13 (3,3)	15 (3,8)
Ausschlag makulopapulös	10 (2,5)	4 (1,0)
Pruritus	9 (2,3)	11 (2,8)
Trockene Haut	18 (4,5)	10 (2,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	101 (25,4)	80 (20,2)
Akute Nierenschädigung	13 (3,3)	9 (2,3)
Dysurie	22 (5,5)	19 (4,8)
Hämaturie	19 (4,8)	14 (3,5)
Harninkontinenz	10 (2,5)	10 (2,5)
Nykturie	15 (3,8)	7 (1,8)
Pollakisurie	16 (4,0)	14 (3,5)

Tabelle 12: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Olaparib + Abirateron + P N = 398	Placebo + Abirateron + P N = 396
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	216 (54,3)	96 (24,2)
Anämie	197 (49,5)	69 (17,4)
Leukopenie	12 (3,0)	2 (0,5)
Lymphopenie	24 (6,0)	10 (2,5)
Neutropenie	21 (5,3)	4 (1,0)
Thrombozytopenie	14 (3,5)	12 (3,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	248 (62,3)	197 (49,7)
Abdominalschmerz	27 (6,8)	16 (4,0)
Bauch aufgetrieben	15 (3,8)	13 (3,3)
Diarrhoe	82 (20,6)	42 (10,6)
Dyspepsie	29 (7,3)	17 (4,3)
Erbrechen	62 (15,6)	37 (9,3)
Flatulenz	12 (3,0)	6 (1,5)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	14 (3,5)	15 (3,8)
Obstipation	74 (18,6)	59 (14,9)
Schmerzen Oberbauch	26 (6,5)	16 (4,0)
Stomatitis	10 (2,5)	2 (0,5)
Übelkeit	122 (30,7)	57 (14,4)
Erkrankungen des Nervensystems	147 (36,9)	109 (27,5)
Dysgeusie	24 (6,0)	7 (1,8)
Erinnerungsvermögen eingeschränkt	10 (2,5)	3 (0,8)
Geschmacksstörung	10 (2,5)	2 (0,5)
Kopfschmerzen	39 (9,8)	26 (6,6)
Parästhesie	11 (2,8)	4 (1,0)
Schwindelgefühl	49 (12,3)	27 (6,8)
Synkope	8 (2,0)	10 (2,5)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	19 (4,8)	12 (3,0)
Vertigo	11 (2,8)	5 (1,3)
Gefäßerkrankungen	130 (32,7)	134 (33,8)
Hitzewallung	35 (8,8)	51 (12,9)
Hypertonie	61 (15,3)	74 (18,7)
Hypotonie	19 (4,8)	9 (2,3)
Tiefe Venenthrombose	10 (2,5)	3 (0,8)

Tabelle 12: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Olaparib + Abirateron + P N = 398	Placebo + Abirateron + P N = 396
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	37 (9,3)	23 (5,8)
Herzerkrankungen	65 (16,3)	53 (13,4)
Palpitationen	13 (3,3)	3 (0,8)
Vorhofflimmern	22 (5,5)	12 (3,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	204 (51,3)	175 (44,2)
Bronchitis	10 (2,5)	4 (1,0)
COVID-19	51 (12,8)	35 (8,8)
Gastroenteritis	11 (2,8)	3 (0,8)
Grippe	13 (3,3)	8 (2,0)
Harnwegsinfektion	46 (11,6)	35 (8,8)
Infektion der oberen Atemwege	21 (5,3)	22 (5,6)
Nasopharyngitis	17 (4,3)	11 (2,8)
Pneumonie	25 (6,3)	13 (3,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	17 (4,3)	23 (5,8)
Psychiatrische Erkrankungen	59 (14,8)	61 (15,4)
Angst	12 (3,0)	12 (3,0)
Depression	11 (2,8)	11 (2,8)
Schlaflosigkeit	31 (7,8)	28 (7,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	217 (54,5)	204 (51,5)
Arthralgie	58 (14,6)	77 (19,4)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	33 (8,3)	28 (7,1)
Knochenschmerzen	17 (4,3)	7 (1,8)
Muskelspasmen	34 (8,5)	19 (4,8)
Muskuläre Schwäche	13 (3,3)	7 (1,8)
Myalgie	22 (5,5)	23 (5,8)
Nackenschmerzen	16 (4,0)	7 (1,8)
Osteonekrose des Kiefers	10 (2,5)	6 (1,5)
Rückenschmerzen	86 (21,6)	79 (19,9)
Schmerz in einer Extremität	38 (9,5)	38 (9,6)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	11 (2,8)	6 (1,5)

Tabelle 12: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Olaparib + Abirateron + P N = 398	Placebo + Abirateron + P N = 396
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	183 (46,0)	125 (31,6)
Appetit vermindert	66 (16,6)	31 (7,8)
Dehydratation	12 (3,0)	3 (0,8)
Diabetes mellitus	7 (1,8)	14 (3,5)
Hyperglykämie	30 (7,5)	28 (7,1)
Hypertriglyzeridämie	24 (6,0)	18 (4,5)
Hypokaliämie	34 (8,5)	18 (4,5)
Hypokalzämie	18 (4,5)	14 (3,5)
Hypophosphatämie	11 (2,8)	8 (2,0)
Untersuchungen	167 (42,0)	151 (38,1)
Alanin-Aminotransferase erhöht	15 (3,8)	28 (7,1)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	22 (5,5)	21 (5,3)
Amylase erhöht	15 (3,8)	19 (4,8)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	16 (4,0)	23 (5,8)
Bilirubin im Blut erhöht	18 (4,5)	9 (2,3)
Elektrokardiogramm QT verlängert	14 (3,5)	2 (0,5)
Gewicht erhöht	5 (1,3)	10 (2,5)
Gewicht erniedrigt	27 (6,8)	15 (3,8)
Kreatinin im Blut erhöht	28 (7,0)	19 (4,8)
Leukozytenzahl erniedrigt	26 (6,5)	10 (2,5)
Lymphozytenzahl erniedrigt	34 (8,5)	17 (4,3)
Neutrophilenzahl erniedrigt	18 (4,5)	7 (1,8)
Thrombozytenzahl vermindert	13 (3,3)	5 (1,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	116 (29,1)	87 (22,0)
Hauteinriss	11 (2,8)	5 (1,3)
Kontusion	31 (7,8)	19 (4,8)
Rippenfraktur	8 (2,0)	12 (3,0)
Sturz	29 (7,3)	29 (7,3)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.
b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus vom pU nachgereichten Daten zum 3. Datenschnitt übernommen

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; P: Prednison oder Prednisolon; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 13: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Olaparib + Abirateron + P N = 398	Placebo + Abirateron + P N = 396
PROpel		
Gesamtrate SUEs	161 (40,5)	126 (31,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (3,3)	11 (2,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	23 (5,8)	8 (2,0)
Lungenembolie	15 (3,8)	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	14 (3,5)	12 (3,0)
Erkrankungen des Nervensystems	14 (3,5)	16 (4,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	18 (4,5)	10 (2,5)
Herzerkrankungen	15 (3,8)	13 (3,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	68 (17,1)	43 (10,9)
COVID-19	15 (3,8)	10 (2,5)
Pneumonie	11 (2,8)	5 (1,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	13 (3,3)	7 (1,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	10 (2,5)	7 (1,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	20 (5,0)	8 (2,0)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus vom pU nachgereichten Daten zum 3. Datenschnitt übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; P: Prednison oder Prednisolon; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 14: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Olaparib + Abirateron + P N = 398	Placebo + Abirateron + P N = 396
PROpel		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	222 (55,8)	171 (43,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	17 (4,3)	13 (3,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	37 (9,3)	13 (3,3)
Lungenembolie	29 (7,3)	9 (2,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	12 (3,0)	9 (2,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	73 (18,3)	23 (5,8)
Anämie	64 (16,1)	13 (3,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	21 (5,3)	12 (3,0)
Erkrankungen des Nervensystems	13 (3,3)	16 (4,0)
Gefäßerkrankungen	21 (5,3)	18 (4,5)
Hypertonie	15 (3,8)	18 (4,5)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	15 (3,8)	10 (2,5)
Herzerkrankungen	17 (4,3)	11 (2,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	59 (14,8)	40 (10,1)
COVID-19	15 (3,8)	8 (2,0)
Harnwegsinfektion	10 (2,5)	4 (1,0)
Pneumonie	10 (2,5)	4 (1,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	16 (4,0)	13 (3,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	33 (8,3)	22 (5,6)
Untersuchungen	47 (11,8)	34 (8,6)
Lymphozytenzahl erniedrig	15 (3,8)	6 (1,5)
Neutrophilenzahl erniedrigt	11 (2,8)	3 (0,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	17 (4,3)	8 (2,0)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus dem vom pU nachgereichten Daten zum 3. Datenschnitt übernommen		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; P: Prednison oder Prednisolon; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 15: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Olaparib + Abirateron + P N = 398	Placebo + Abirateron + P N = 396
PROpel		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	71 (17,8)	43 (10,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7 (1,8)	5 (1,3)
Asthenie	0 (0)	2 (0,5)
Ermüdung	5 (1,3)	1 (0,3)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1 (0,3)	1 (0,3)
Leistung vermindert	1 (0,3)	0 (0)
Peripheres Ödem	0 (0)	1 (0,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (1,0)	5 (1,3)
Akutes Lungenödem	0 (0)	2 (0,5)
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	19 (4,8)	3 (0,8)
Anämie	17 (4,3)	3 (0,8)
Leukopenie	1 (0,3)	0 (0)
Lymphopenie	2 (0,5)	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)

Tabelle 15: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Olaparib + Abirateron + P N = 398	Placebo + Abirateron + P N = 396
	Erkrankungen des Nervensystems	4 (1,0)
Apoplektischer Insult	1 (0,3)	0 (0)
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)
Gefäßkrankungen	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)	7 (1,8)	1 (0,3)
Adenokarzinom der Lunge	1 (0,3)	0 (0)
Bösartiges Melanom	1 (0,3)	0 (0)
Kolonkarzinom	1 (0,3)	0 (0)
Myelodysplastisches Syndrom	1 (0,3)	0 (0)
Neuroendokrines Karzinom der Haut	1 (0,3)	0 (0)
Oropharyngealkarzinom	0 (0)	1 (0,3)
Plasmazellmyelom	1 (0,3)	0 (0)
Rektalkarzinom	1 (0,3)	0 (0)
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)

Tabelle 15: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Abirateron + P vs. Placebo + Abirateron + P (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Olaparib + Abirateron + P N = 398	Placebo + Abirateron + P N = 396
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)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,3)	0 (0)
Schlaflosigkeit	1 (0,3)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (0,3)	6 (1,5)
Arthralgie	0 (0)	4 (1,0)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	0 (0)	2 (0,5)
Myopathie	1 (0,3)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (1,0)	3 (0,8)
Appetit vermindert	2 (0,5)	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	2 (0,5)	0 (0)
Fraktur eines Halswirbels	1 (0,3)	0 (0)
Kraniozerebrale Verletzung	1 (0,3)	0 (0)
a. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus vom pU nachgereichten Daten zum 3. Datenschnitt übernommen		
b. Wenn einer der Wirkstoffe vorzeitig abgesetzt wurde, galt die gesamte Therapie als abgebrochen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; P: Prednison oder Prednisolon; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang C Eigene Berechnungen

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

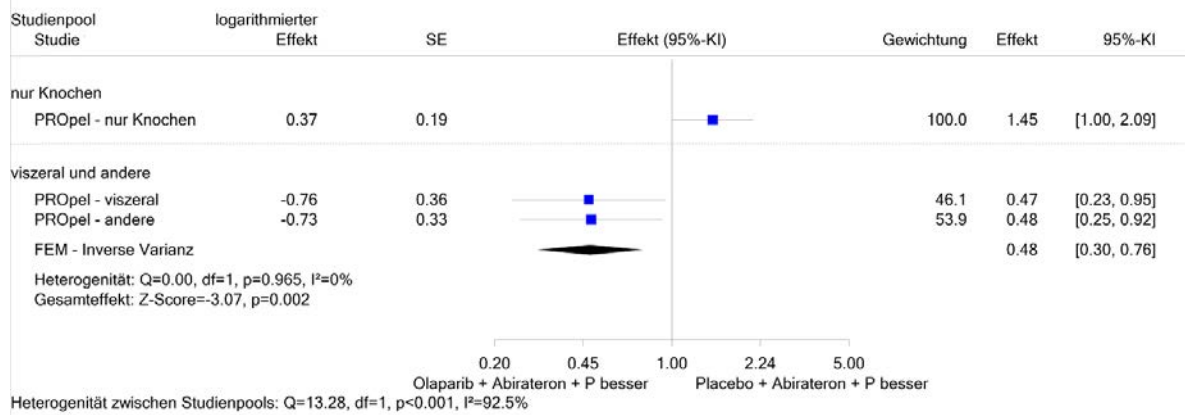


Abbildung 31: Eigene Berechnung zur Zusammenfassung der Subgruppen der Patienten mit viszeralen Metastasen und anderen Metastasen für den Endpunkt FACT-P Gesamtscore