

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

8. Mai 2023

**Stellungnahme zur**

**Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

**Olaparib**

**(neues Anwendungsgebiet, Prostatakarzinom, Kombination mit Abirateron)**

**veröffentlicht am 17. April 2023**

**Vorgangsnummer 2023-01-15-D-900**

**IQWiG Bericht Nr. 1537**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Olaparib (Lynparza®)
  4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 2. Studien
  4. 3. Endpunkte
    4. 3. 1. Überlebenszeit
    4. 3. 2. Morbidität
      4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
      4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
    4. 3. 3. Nebenwirkungen
  4. 4. IQWiG Bericht
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

## 1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Olaparib ist ein weiteres Verfahren zu diesem Arzneimittel beim metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC). Olaparib ist zugelassen in Kombination mit Abirateron (und Prednison/Prednisolon) für Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist. Der G-BA hat zwei Subpopulationen gebildet. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Vorschlägen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

**Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG**

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		
Subgruppen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Subgruppen	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
un-vorbehandelt	Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Abirateron, Enzalutamid)	beträchtlich	Hinweis	< 65 Jahre	gering	Anhaltspunkt
				≥ 65 Jahre	geringer	Anhaltspunkt
vorbehandelt	Patienten-individuelle Therapie (Abirateron, Enzalutamid, Olaparib)	beträchtlich	Hinweis		nicht belegt	

Unsere Anmerkungen sind:

- Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht den aktuellen Leitlinien.
- Die von der EMA festgelegte Zulassungsbedingung „Chemotherapie nicht indiziert“ war kein Einschlusskriterium der Zulassungsstudie. Das führt zu einer Unschärfe bei Übertragung der Studienergebnisse auf die Versorgung. Zudem gibt es nur wenige Daten zu vorbehandelten Patienten.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist PROpel, eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit 796 Patienten zum Vergleich von Abirateron + Olaparib gegenüber Abirateron + Placebo. Ebenfalls stehen Daten aus der vorhergehenden, randomisierten, ebenfalls Placebo-kontrollierten Phase-II-Studie „Studie 8“ zur Verfügung (n=142).
- In PROpel führte Abirateron + Olaparib gegenüber Abirateron + Placebo zur statistisch signifikanten Verlängerung des radiologischen progressionsfreien Überlebens, nicht zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Das entspricht auch den Ergebnissen der Studie 8.
- In Subpopulationen wie Patienten mit asymptomatischem / mild symptomatischem Verlauf und vor allem bei Patienten mit BRCAmut Prostatakarzinom wurde auch die Gesamtüberlebenszeit verlängert.
- Die Nebenwirkungen von Olaparib entsprachen dem bekannten Profil.
- Die im IQWiG Bericht identifizierte Effektmodifikation durch das Alter (</>65 Jahre) in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit ist unklar. Der Effekt zeigt sich nicht beim primären Endpunkt, dem radiologischen progressionsfreien Überleben.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Olaparib den Grad 2 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Die Kombination von Abirateron mit Olaparib verlängert bei Patienten mit BRCAmut Prostatakarzinom die Gesamtüberlebenszeit. Das radiologische progressionsfreie Überleben wird auch bei Patienten ohne nachgewiesene BRCA- bzw. HRR-Mutation verlängert.

## 2. Einleitung

Prostatakrebs ist der häufigste Krebs des Mannes, für das Jahr 2022 wurden etwa 70.000 Neuerkrankungsfälle bei Männern in Deutschland prognostiziert. Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter liegt bei 71 Jahren [1]. Der interindividuelle Verlauf der Erkrankung ist sehr variabel. Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen Krankheitsbildern ohne Beeinträchtigung von Lebenserwartung und –qualität bis zu akuten Verläufen mit früher, vor allem ossärer Metastasierung.

In fast allen Stadien der Erkrankung stehen heute verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung. Die Auswahl orientiert sich an individuellen Risikofaktoren, Komorbidität und den Präferenzen des Patienten. In lokal begrenzten Stadien ist der Therapieanspruch kurativ, in fortgeschrittenen Stadien palliativ mit dem Ziel der Lebensverlängerung bei guter Lebensqualität.

Die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom hat sich in den letzten Jahren grundlegend gewandelt. Vor allem die Einführung neuer Arzneimittel zur systemischen Therapie hat in den verschiedenen Krankheitsstadien zu einer Verlängerung der Überlebenszeit geführt.

## 3. Stand des Wissens

Prostatakarzinomzellen exprimieren Androgenrezeptoren und sind regelhaft hormonsensitiv. Im fortgeschrittenen Stadium bildet sich unter Androgendeprivationstherapie zunehmend eine Kastrationsresistenz. Die Therapie des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms hat sich in den letzten Jahren grundlegend geändert [2-4]. Das Vorgehen hängt wesentlich vom Leidensdruck, der Dynamik der Erkrankung, der Komorbidität und der Vortherapie ab. Bei Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht indiziert ist, ist eine Differenzierung zwischen „nicht indiziert aufgrund der Grundkrankheit“ und „nicht indiziert aufgrund von Kontraindikationen“ erforderlich. Empfohlen wird eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von:

- Abwartendes Verhalten mit Fortsetzung der hormonablativen Therapie
- Abirateron
- Enzalutamid
- Olaparib bei Nachweis einer BRCA1/2-Mutation
- <sup>223</sup>Radium
- <sup>177</sup>Lutetium-PSMA-617, wenn verfügbar.

<sup>223</sup>Radium und <sup>177</sup>Lutetium-PSMA sind insbesondere bei Patienten eine Option, für die eine Chemotherapie aufgrund von Kontraindikationen nicht möglich ist. Ergänzend werden symptomatische, supportive (Best Supportive Care, BSC) und osteoprotektive Maßnahmen empfohlen.

PARP-Inhibitoren wurden zuerst beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom, dann auch beim fortgeschrittenen Mamma-, Pankreas- oder Prostatakarzinom bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit Nachweis von BRCA1/2-Mutationen zugelassen. Die Biologie der BRCA-mutierten Tumorzelle bietet einen Ansatz für gezielte Therapie mit Inhibitoren der Poly(ADP-ribose) Polymerasen (PARP). Nachfolgende Analysen bei verschiedenen Entitäten zeigten auch Wirksamkeit bei Pat. ohne Nachweis von BRCA1/2-Mutationen oder anderen Defekten der homologen Rekombination. U. a. zeigte sich in einer Phase-II-Studie Wirksamkeit beim mCRPC in Kombination mit Abirateron [5, 6].

Daten randomisierter Studien zu Olaparib in Kombination mit Abirateron beim mCRPC sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

### **Tabelle 2: Olaparib + Abirateron beim metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom**

Studie	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	rPFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>4</sup> )
PROpel [7], Dossier	mCRPC, alle	Abirateron + Placebo	Abirateron + Olaparib	796	48,1 vs 58,4	16,4 vs 25,0 <sup>7</sup> 0,67 <sup>8</sup> p < 0,0001	n. e. vs n. e. 0,83 n. s.
	mCRPC, asymptomatisch oder mild symptomatisch	Abirateron + Placebo	Abirateron + Olaparib	560		19,1 vs 29,1 0,62 p < 0,001	n. e. vs n. e. 0,73 p = 0,0314
PROpel [7], Dossier	mCRPC, BRCAmut	Abirateron + Placebo	Abirateron + Olaparib	85			23,0 vs n. e. 0,29 [0,14 – 0,45]
	mCRPC, HRRmut	Abirateron + Placebo	Abirateron + Olaparib	226			28,5 vs n. e. 0,66 [0,45 – 0,95]
	mCRPC, BRCAwt	Abirateron + Placebo	Abirateron + Olaparib	693			38,0 vs 39,6 0,91 [0,73 – 1,13]
Studie 8 [5,6]	mCRPC, nach Docetaxel	Abirateron + Placebo	Abirateron + Olaparib	142	31,6 vs 27,3	8,2 vs 13,8 <sup>7</sup> 0,65 <sup>8</sup> p = 0,034	20,9 vs 23,3 0,89 n. s.

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR – radiologisches Ansprechen in %; <sup>3</sup> rPFÜ – radiologisches, progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>6</sup> PSMA+ PET - PSMA positives PET, keine diskordante PSMA-Expression; NHA - Z. n. Therapie mit einer neuen hormonellen Substanz; Taxan – Docetaxel und/oder Cabazitaxel; <sup>7</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>8</sup> Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie;

Auf der Basis dieser Daten wurde Olaparib in Kombination mit Abirateron im Dezember 2022 durch die EMA zugelassen. Das Oncologic Drugs Advisory Committee (ODAC) der FDA hat am 28. April 2023 eine Zulassung nur für Patienten mit BRCAmut mCRPC empfohlen.

#### 4. Dossier und Bewertung von Olaparib

##### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat für nicht-vorbehandelte Patienten eine systemische, antineoplastische Therapie nach ärztlicher Maßgabe als ZVT festgelegt, namentlich mit Abirateron oder Enzalutamid. Das entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften, zusätzlich ist Olaparib bei Patienten mit BRCAmut mCRPC als Vergleichstherapie geeignet.

Für die Subgruppe vorbehandelter Patienten wurde eine Patienten-individuelle Therapie mit Abirateron, Cabazitaxel oder Enzalutamid als ZVT festgelegt. Diese Subgruppe ist nicht in der Zulassungsstudie abgebildet.

#### **4. 2. Studien**

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist PROpel, eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. In der PROPEL-Studie war eine Vorbehandlung zusätzlich zur ADT entsprechend der Einschlusskriterien nur in geringem Umfang möglich. Ca. 22 % der Patienten erhielten Docetaxel in der metastasierten, hormonsensitiven Situation.

Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [7].

Darüber hinaus liegen Daten der sog. Studie 8 (NCT01972217) vor. Voraussetzung für den Studieneinschluss war eine Vortherapie mit Docetaxel. Patienten wurden randomisiert zwischen Abirateron + Olaparib vs Abirateron + Placebo [5, 6].

#### **4. 3. Endpunkte**

##### **4. 3. 1. Überlebenszeit**

Die Gesamtüberlebenszeit ist einer der wichtigsten Parameter bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie.

In der Gesamtstudie fand sich zum Datenschnitt in PROpel keine statistisch signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. In aktuell vorgestellten Daten lag das mediane Überleben in der ITT-Kohorte (nicht Biomarker selektioniert) bei 42,1 Monaten mit der Kombinationstherapie Abirateron/Olaparib und 34,7 Monaten mit der Abirateron-Monotherapie (HR 0,81; 95%KI 0,67-1,0) [8]

In der Gruppe der asymptomatischen oder mild symptomatischen Patienten wurde die Überlebenszeit signifikant verlängert mit einer Hazard Ratio von 0,73.

##### **4. 3. 2. Morbidität**

###### **4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate**

In PROpel war das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFÜ) der primäre Endpunkt. Der Endpunkt rPFÜ entspricht dem allgemein anerkannten Vorgehen in Studien beim mCRPC. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib mit einem Unterschied im rPFÜ von 8,6 Monaten in der Gesamtpopulation und von 10 Monaten in der Gruppe der Patienten mit asymptomatischer oder mild symptomatischer Erkrankung. Die Ansprechrate lag mit 58,4% um absolut 10% höher als im Kontrollarm.

###### **4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome**

In PROpel wurden Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome mittels der validierten Instrumente FACT-P, BPI-SF und EQ-5D VAS erhoben. In allen drei Instrumenten zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

Die publizierten Daten der Studie 8 zeigen ebenfalls keine Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen [6].

##### **4. 3. 3. Nebenwirkungen**

In PROpel lag die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 bei 47,2% im Olaparib- und bei 38,4% im Placebo-Arm. Häufigste schwere Nebenwirkungen, die häufiger unter Olaparib auftraten, waren Anämie (15,1%), Herzinsuffizienz (1%) und venöse Thrombembolien (7,3%). Bei 6,5% der Patienten traten Lungenembolien auf, verglichen mit 1,8% im Placebo-Arm. Die Nebenwirkungen von Olaparib entsprachen dem bekannten Profil. Unklar ist eine erhöhte Rate an Lungenembolien (6,5 vs 1,8%). Allerdings ist zu berücksichtigen, dass 15% der Betroffenen bereits in der Vorgeschichte ein thromboembolisches Ereignis hatten, während im Kontrollarm keiner der Patienten eine entsprechende Anamnese aufwies.

Auf Basis der publizierten Daten lag die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen bei 13,8% im Olaparib- versus 7,8% im Placebo-Arm.

In der Studie 8 lag die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 bei 54% im Olaparib- und bei 28% im Placebo-Arm. Auch hier war die Rate kardiovaskulärer Ereignisse im Olaparib-Arm erhöht.

#### **4. 4. Bericht des IQWiG**

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Eine Methodik für den primären Studienendpunkt „radiologisches progressionsfreies Überleben“ steht nicht zur Verfügung.

Beim Alter wird eine Effektmodifikation für Patienten  $< \geq 65$  Jahre in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit identifiziert. Der Effekt zeigt sich nicht beim primären Endpunkt, dem radiologischen progressionsfreien Überleben.

Der IQWiG-Bericht wurde ohne Beteiligung von Patienten erstellt.

#### **5. Klinische Bewertung des Nutzens**

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Olaparib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [9].

ESMO-MCBS v1.1 Olaparib: 2

#### **6. Ausmaß des Zusatznutzens**

Mit der Kombination von Olaparib mit Abirateron steht die erste Kombinationstherapie für die Erstlinientherapie des mCRPC zur Verfügung. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind insbesondere diese Aspekte zu diskutieren:

##### Subpopulationen - Identifikation der geeigneten Patienten

In der Gesamtpopulation der Zulassungsstudie führte die Kombination von Abirateron + Olaparib zu einer signifikanten und klinischen relevanten Verlängerung des radiologischen progressionsfreien Überlebens, nicht zur statistisch signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Das entspricht den Daten der vorher durchgeführten Studie 8, die zu fast identischen Ansprechraten und zur signifikanten Verlängerung des radiologischen progressionsfreien Überlebens, aber nicht der Gesamtüberlebenszeit führte.

Die Gesamtüberlebenszeit wurde in Subpopulationen verlängert:

- Asymptomatische oder mild symptomatische Patienten
- Patienten mit BRCAmut

Am beeindruckendsten sind die Ergebnisse in der genetisch definierten Population der Patienten mit BRCA1/2-Mutation. Eine Hazard Ratio  $<0,3$  ist eine Seltenheit in Studien bei neuen Arzneimitteln in der Onkologie und fast schon ein dramatischer Effekt. Diese Beobachtung ist Grundlage der aktuellen Diskussion in der FDA. Für die USA ist die Kombination Abirateron + Olaparib bisher nicht zugelassen, empfohlen wird eine Zulassung nur für Patienten mit BRCA1/2 Mutationen.

Die vom IQWiG identifizierte Effektmodifikation für Patienten  $< \geq 65$  Jahre ist interessant. Eine biologische Rationale für genau diese Altersgrenze gibt es nicht. Dieser Effekt zeigt sich nicht beim radiologischen progressionsfreien Überleben, so dass ein direkter Zusammenhang mit Abirateron/Olaparib fraglich ist. Hier sind mehr Ereignisse und weitere Analysen zu den möglichen Ursachen für eine belastbare Aussage erforderlich.

### Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Olaparib in dieser Kombination entsprechen dem bekannten Profil, im Vordergrund steht die Anämie. Diese hat keinen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten.

Unklar ist die höhere Rate von Lungenembolien im Vergleich zur Kontrolle. Thrombembolische Komplikationen sind eine der möglichen Paraneoplasien bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom, ebenso bei älteren Patienten und bei Patienten mit eingeschränkter Mobilität. Hier sind weitere Untersuchungen und ggf. auch Strategien zur Prophylaxe erforderlich.

Die Kombination von Abirateron mit Olaparib verlängert das radiologische progressionsfreie Überleben. Der Effekt ist besonders ausgeprägt bei Patienten mit BRCA1/2 Mutationen und führt hier auch zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Die Verlängerung der radiologischen progressionsfreien Überlebenszeit zeigt sich auch bei Patienten ohne nachgewiesene BRCA- bzw. HRR-Mutation. Das entspricht auch den Daten der aktuell vorgestellten TALAPRO-2-Studie zum Vergleich von Enzalutamid + Talazoparib versus Enzalutamid [10].

## **7. Literatur**

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Juli 2021. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-022OLI\\_S3\\_Prostatakarzinom\\_2021-10.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2021-10.pdf)
3. Bokemeyer C et al., Prostatakarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH. [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/prostatakarzinom/@\\_@view/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/prostatakarzinom/@_@view/html/index.html)
4. Fizazi K, Gillessen S: Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents. Ann Oncol Mar 21, 2023. DOI: [10.1016/j.annonc.2023.02.015](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.02.015)
5. Clarke N, Wiechno PJ, Alekseev B et al.: Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol 19:975-986, 2018. DOI: [10.1016/S1470-2045\(18\)30365-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30365-6)
6. Saad F, Thiery-Vuillemin A, Wiechno P et al.: Patient-reported outcomes with olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. Lancet Oncol 23:1297-1307, 2022. DOI: [10.1016/S1470-2045\(22\)00498-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00498-3)
7. Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A et al.: Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. NEJM Evid 2022; 1(9). [Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer | NEJM Evidence](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/evid.2022.0001)

8. [Program Guide – ASCO Meeting Program Guide](#)
9. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)
10. [Program Guide – ASCO Meeting Program Guide](#)

Stellungnehmer

*Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Carsten Bokemeyer (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg), Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm (Universitätsklinikum Jena, Urologische Klinik und Poliklinik, Jena), Prof. Dr. A. Heidenreich (Universitätsklinikum Köln, Klinik für Urologie, Köln) und Prof. Dr. Gunhild von Amsberg (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg) erarbeitet.*