

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Niraparib/Abirateronacetat (in Kombination mit Prednison oder Prednisolon) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.11.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (im Folgenden Niraparib/Abirateronacetat +P) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen(BRCA)1/2-Mutationen (in der Keimbahn und / oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Niraparib/Abirateronacetat + P
(mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit unvorbehandeltem mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist ^{b, c, d}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist; nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist) oder ▪ Enzalutamid (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet; nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist) oder ▪ Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist) oder ▪ Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon
2	Erwachsene mit vorbehandeltem mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist ^{b, e}	<p>Patientenindividuelle Therapie^f unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist), ▪ Enzalutamid (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet) und ▪ Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist) unter Berücksichtigung der Vortherapie(n).

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Niraparib/Abirateronacetat + P (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>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. Darüber hinaus wird eine adäquate Begleitbehandlung von Knochenmetastasen während der Studie vorausgesetzt (z.B. Einsatz von Bisphosphonaten, Denosumab, Bestrahlung).</p> <p>c. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst gemäß G-BA mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen die Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. Der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, ist in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.</p> <p>d. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass die Patienten bereits eine Vortherapie mittels Docetaxel oder NHA in früheren Krankheitsstadien erhalten haben können.</p> <p>e. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass die Patienten zusätzlich zur vorherigen Therapie des mCRPC auch bereits eine weitere Vortherapie mittels Docetaxel oder NHA in früheren Krankheitsstadien erhalten haben können.</p> <p>f. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung des genannten Kriteriums ermöglicht (Multi-Komparator-Studie).</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie, BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; NHA: neue hormonelle Substanz; P: Prednison oder Prednisolon; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die vom pU in Modul 4 A dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie weicht bei Fragestellung 1 in einzelnen der genannten alternativen Therapieoptionen von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Mit der Wahl des pU von Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (im Folgenden Abirateronacetat + P) hat dies jedoch keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung. Für Fragestellung 2 folgt der pU der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

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

Fragestellung 1: Erwachsene mit unvorbehandeltem mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist

Studienpool und Studiendesign

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

Bei der Studie MAGNITUDE handelt es sich um eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Niraparib + Abirateronacetat + P mit Placebo + Abirateronacetat + P.

In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit mCRPC, die in diesem Krankheitsstadium noch keine vorherige Therapie bekommen hatten. Die Patienten wiesen gemäß Einschlusskriterien eine Krankheitsprogression bei bestehender Androgendeprivationstherapie (ADT) durch medikamentöse oder chirurgische Kastration auf. Des Weiteren sollten die Patienten zu Studieneintritt einen guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen, und asymptomatisch oder mild symptomatisch sein (erhoben über den Brief Pain Inventory-Short Form [BPI-SF] Item 3 [stärkster Schmerz] ≤ 3).

Die Studie MAGNITUDE war unterteilt in 3 Kohorten, in die Patienten in Abhängigkeit vom Vorliegen bzw. Nicht-Vorliegen von Homologe Rekombinationsreparatur(HRR)-Mutationen eingeteilt wurden. Von den 3 Kohorten ist lediglich Kohorte 1 für die Nutzenbewertung relevant, da in Kohorte 2 ausschließlich Patienten ohne HRR-Mutation eingeschlossen wurden und es sich bei Kohorte 3 um eine 1-armige Kohorte zur Evaluierung der fixen Kombination von Niraparib/Abirateronacetat handelt.

Innerhalb der Kohorte 1 wurden 423 Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Niraparib + Abirateronacetat + P (N = 212) oder Placebo + Abirateronacetat + P (N = 211) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie (ja / nein), vorheriger Androgenrezeptor (AR)-gerichteter Therapie (ja / nein), Brückentherapie mit Abirateronacetat + P im mCRPC-Stadium (ja / nein) und vorliegender Genmutation (BRCA1 oder BRCA2 / alle anderen HRR-Mutationen).

Die Dosierung von Niraparib + Abirateronacetat + P und Abirateronacetat + P erfolgte ohne relevante Abweichungen von der jeweiligen Fachinformation. Allerdings wurden in Kohorte 1 nicht die zugelassene Fix-Dosis-Kombination, sondern die Einzelwirkstoffe verabreicht. Für die vorliegende Nutzenbewertung bleibt dies ohne Konsequenz.

Patienten ohne vorangegangene Orchiektomie beider Hoden sollten zusätzlich zur Studienmedikation eine bestehende ADT fortsetzen. Dies konnte entweder durch eine medikamentöse Kastration mit einem Gonadotropin freisetzendes Hormon(GnRH)-Analogon

oder durch eine nachfolgende chirurgische Kastration durch Entfernung beider Hoden erfolgen.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur Krankheitsprogression, definiert durch einen ansteigenden PSA-Wert mit radiologischer Bestätigung oder durch ein klinisches Fortschreiten, bis zu einer nicht akzeptablen Toxizität, der Rücknahme der Einverständniserklärung durch den Patienten, Lost to Follow-up oder bis zur Beendigung der Studie durch den Sponsor.

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

Einschränkungen der Studienpopulation

Indikation für eine Chemotherapie in der Studie MAGNITUDE

Niraparib/Abirateron + P ist zugelassen für Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. In der Studie MAGNITUDE war dies kein explizites Einschlusskriterium. Es war lediglich vorgegeben, dass nur Patienten mit einem BPI-SF Item 3 (stärkster Schmerz) ≤ 3 (entsprechend keiner oder einer milden Symptomatik) eingeschlossen werden (wenn auch 5 % der Patienten im Vergleichsarm der relevanten Teilpopulation zu Baseline einen Wert > 3 aufwiesen).

Der pU legt Analysen zu einer Teilpopulation der Patienten mit BRCA1/2-Mutation der Kohorte 1 der Studie MAGNITUDE vor, für die nach seiner Ansicht eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. Für den Zuschnitt dieser Teilpopulation definiert er, der Kritik der EMA folgend, die folgenden beiden Kriterien:

- Patienten ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie, die mild- bzw. asymptomatisch sind (gemessen anhand des BPI-SF Item 3) und keine viszerale Metastasen haben (geringe Krankheitslast)
- Patienten mit vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie (unabhängig von der Symptomatik oder Krankheitslast)

Gemäß den Angaben zur Vortherapien der Patienten stellte die vorherige taxanhaltige Chemotherapie für alle Patienten eine Therapie mit Docetaxel dar.

In der entsprechend zugeschnittenen Teilpopulation verbleiben 92 Patienten im Interventionsarm und 88 Patienten im Vergleichsarm.

Das Vorgehen des pU ist sachgerecht. Unklar bleibt jedoch, ob für die Patienten mit vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie ggf. eine Retherapie mit Chemotherapie klinisch indiziert

gewesen wäre (ggf. mit Cabazitaxel). Detaillierte Angaben, weswegen für die Patienten mit einer vorherigen taxanbasierten Chemotherapie eine weitere taxanbasierte Chemotherapie (insbesondere Cabazitaxel) nicht geeignet war, liegen nicht vor. In der Gesamtschau wird diese Unsicherheit bei der Aussagesicherheit berücksichtigt.

Brückentherapie mit Abirateronacetat + P

Die Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung untersucht unvorbehandelte Patienten. In die Studie MAGNITUDE wurden erwachsene Patienten mit mCRPC eingeschlossen, die noch keine aktive Behandlung für das mCRPC-Stadium erhalten haben. Die einzige Ausnahme stellte eine Behandlung von bis zu 4 Monaten vor Randomisierung mit Abirateronacetat + P dar. Der pU begründet dies damit, dass in diesem Zeitraum auf die HRR-Mutationen getestet wurde und ein Teil der Patienten jedoch aufgrund des aggressiveren Verlaufs der Erkrankung eine schnelle Initiierung einer neuen Therapie zur Krankheitskontrolle benötigten. Eine solche Brückentherapie mit Abirateronacetat + P erhielten in der relevanten Teilpopulation 25 % der Patienten im Interventionsarm und 20 % der Patienten im Vergleichsarm. Der pU macht keine Angaben dazu, wie lange die Patienten diese Brückentherapie tatsächlich erhalten haben bzw. wie lange die Patienten auf die Ergebnisse der HRR-Mutationstestung tatsächlich warten mussten.

Die Begründung des pU ist nur teilweise nachvollziehbar. In Einzelfällen kann solch eine Brückentherapie für die Patienten erforderlich sein. Jedoch erscheint der Zeitraum von bis zu 4 Monaten bis die Ergebnisse der HRR-Mutationstestung vorliegen unverhältnismäßig lang. Im aktuellen Versorgungskontext wird davon ausgegangen, dass die Testergebnisse innerhalb weniger Wochen vorliegen sollten.

Es ist unklar, wie sich der Erhalt der Brückentherapie bzw. die potenziell verhältnismäßig lange Wartezeit auf das Testergebnis vor Randomisierung auf die Ergebnisse der Studie auswirkt.

Insgesamt stellt die Möglichkeit der Brückentherapie mit Abirateronacetat + P, die für etwa 1 Viertel der Patienten der Teilpopulation eingesetzt wurde, die Relevanz der Teilpopulation für die Nutzenbewertung nicht infrage. Alle Patienten sind vom zugelassenen Anwendungsbereich umfasst und trotz der Brückentherapie Fragestellung 1 zuzuordnen, da die Behandlung mit Abirateronacetat + P nicht als eigene Therapielinie zu werten ist (die Patienten durften während der Brückentherapie nicht progredient sein). Die oben beschriebenen Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext aufgrund der langen Dauer der Testung werden in der Aussagesicherheit berücksichtigt.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie MAGNITUDE

Adäquate Behandlung von Knochenmetastasen

Gemäß der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA wird eine adäquate Begleitbehandlung von Knochenmetastasen während der Studie vorausgesetzt (z. B. Einsatz von Bisphosphonaten, Denosumab, Bestrahlung). Gemäß Studienprotokoll der Studie MAGNITUDE war eine Radiotherapie bis Protokollversion 2 (vom 30.09.2019) jedoch nicht erlaubt. Danach war eine palliative Radiotherapie zwar erlaubt, jedoch nur in Einzelfällen in Absprache mit dem Sponsor. Es bleibt unklar ob bzw. bei wie vielen Patienten diese Einschränkung dazu geführt hat, dass Knochenmetastasen ggf. nicht adäquat behandelt wurden. Andere Begleitbehandlungen von Knochenmetastasen (z. B. Bisphosphonate und Denosumab) waren jedoch nicht eingeschränkt. Die verbleibende Unsicherheit wird in der Aussagesicherheit berücksichtigt.

Datenschnitte

Es werden die Auswertungen zum finalen Datenschnitt vom 15.05.2023 herangezogen.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

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

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Schmerz (BPI-SF Item 3 und BPI-SF Item 9a–g), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), gesundheitsbezogener Lebensqualität (abgebildet durch den FACT-P), SUEs, schwere UEs, myelodysplastisches Syndrom (MDS) (SMQ, UEs) und Anämie (PT, schwere UEs) ist aufgrund von unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen als hoch zu bewerten. Für den Endpunkt symptomatische Progression und akute myeloische Leukämie (AML) (PT, UEs) liegen keine geeigneten Auswertungen vor. Für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Dennoch ist für den Endpunkt die Ergebnissicherheit eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach Abbruch der Therapie aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch geführt hätten, auftreten können, das Kriterium Abbruch für diese jedoch nicht mehr erfassbar ist. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

Unabhängig von den beim Verzerrungspotenzial beschriebenen Aspekten ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse aufgrund der Unsicherheiten, ob für alle Patienten der Studienpopulation eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert war, ob die potenziell verhältnismäßig lange Dauer der HRR-Mutationstestung mit erlaubter Brückentherapie auf den aktuellen Versorgungskontext übertragbar ist und ob für alle Patienten eine adäquate

Begleitbehandlung von Knochenmetastasen möglich war, reduziert. Insgesamt können aufgrund dieser Einschränkung für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Niraparib + Abirateronacetat + P. Für diesen Endpunkt liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal vorherige taxanhaltige Chemotherapie vor. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Niraparib + Abirateronacetat + P für Patienten ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie im Vergleich zu Abirateronacetat + P. Für Patienten mit vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Niraparib + Abirateronacetat + P im Vergleich zu Abirateronacetat + P, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Morbidität

symptomatische Progression

Für den Endpunkt symptomatische Progression liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Niraparib + Abirateronacetat + P im Vergleich zu Abirateronacetat + P, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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 Niraparib + Abirateronacetat + P im Vergleich zu Abirateronacetat + P, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

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

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben anhand der VAS des EQ-5D, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Niraparib + Abirateronacetat + P im Vergleich zu Abirateronacetat + P, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-P

Für den FACT-P Gesamtscore zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Niraparib + Abirateronacetat + P im Vergleich zu Abirateronacetat + P, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

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

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Niraparib + Abirateronacetat + P im Vergleich zu Abirateronacetat + P, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

MDS und AML (jeweils UEs)

Für die Endpunkte MDS (SMQ, UEs) und AML (PT, UEs) lagen keine Daten zur relevanten Teilpopulation vor. Jedoch trat in der Population aller Patienten mit BRCA-Mutation der Kohorte 1 für den Endpunkt MDS kein Ereignis und für den Endpunkt AML lediglich 1 Ereignis im Vergleichsarm auf. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Niraparib + Abirateronacetat + P im Vergleich zu Abirateronacetat + P, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Anämie (schwere UEs)

Für den Endpunkt Anämie (PT, schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Niraparib + Abirateronacetat + P. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Niraparib + Abirateronacetat + P im Vergleich zu Abirateronacetat + P.

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

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Niraparib/Abirateronacetat (in Kombination mit Prednison oder Prednisolon) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich positive und negative Effekte von Niraparib/Abirateronacetat + P im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Nur beim Gesamtüberleben beziehen sich die beobachteten Effekte auf den gesamten Beobachtungszeitraum. Für die Nebenwirkungen beziehen sie sich hingegen ausschließlich auf den verkürzten Zeitraum bis 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation. Das Merkmal vorherige taxanhaltige

Chemotherapie stellt für den Endpunkt Gesamtüberleben einen Effektmodifikator dar. Aufgrund dieser Effektmodifikation werden im Folgenden die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Niraparib/Abirateronacetat + P im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie getrennt abgeleitet:

Patienten ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie

Für Patienten ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. Demgegenüber steht ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit erheblichem Ausmaß für den Endpunkt Anämie in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen. Dies führt in der Abwägung zu einer Abstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens. Insgesamt ergibt sich daher für Patienten ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Patienten mit vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie

Für Patienten mit vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. Es zeigt sich jedoch ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit erheblichem Ausmaß für den Endpunkt Anämie in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen. In den Gesamtraten der SUEs und schweren UEs zeigen sich jeweils keine Effekte. In der Gesamtschau der vorliegenden Ergebnisse, beispielsweise des knapp statistisch nicht signifikanten Effektes zugunsten der Intervention bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ist in dieser Datensituation der negative Effekt beim Endpunkt Anämien aber nicht ausreichend um daraus einen geringeren Nutzen von Niraparib abzuleiten. Insgesamt ist daher für Patienten mit vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie der Zusatznutzen nicht belegt.

Zusammenfassung

Zusammenfassend gibt es für Patienten ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie mit unvorbehandeltem mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Niraparib/Abirateronacetat + P gegenüber Abirateronacetat + P. Für Patienten mit vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber Abirateronacetat + P, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Fragestellung 2: Erwachsene mit vorbehandeltem mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist

Ergebnisse

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die vorliegende Fragestellung 2 keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Niraparib/Abirateronacetat + P gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Der pU legt in seinem Dossier für Patienten mit vorbehandeltem mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib/Abirateronacetat + P gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen von Niraparib/Abirateronacetat + P gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für Fragestellung 2 nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Niraparib/Abirateronacetat + P.

Tabelle 3: Niraparib/Abirateronacetat + P – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit unvorbehandeltem mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist ^{b, c, d}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist; nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist) oder ▪ Enzalutamid (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet; nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist) oder ▪ Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist) oder ▪ Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen^e ▪ Patienten mit vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie: Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit vorbehandeltem mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist ^{b, f}	Patientenindividuelle Therapie ^g unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist), ▪ Enzalutamid (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet) und ▪ Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist) unter Berücksichtigung der Vortherapie(n). 	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Niraparib/Abirateronacetat + P – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>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.</p> <p>c. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst gemäß G-BA mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen die Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. Der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, ist in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.</p> <p>d. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass die Patienten bereits eine Vortherapie mittels Docetaxel oder NHA in früheren Krankheitsstadien erhalten haben können.</p> <p>e. In die Studie MAGNITUDE wurden nur Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 und einem BPI-SF Item 3 ≤ 3 (mild- bzw. asymptomatisch) eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 bzw. auf zu Studienbeginn symptomatische Patienten (BPI-SF Item 3 > 3) übertragen werden können (siehe auch FN c, zu den Hinweisen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie).</p> <p>f. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass die Patienten zusätzlich zur vorherigen Therapie des mCRPC auch bereits eine weitere Vortherapie mittels Docetaxel oder NHA in früheren Krankheitsstadien erhalten haben können.</p> <p>g. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung des genannten Kriteriums ermöglicht (Multi-Komparator-Studie).</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie, BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; NHA: neue hormonelle Substanz; P: Prednison oder Prednisolon; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>
--

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