

# Niraparib/Abirateronacetat (Prostatakarzinom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A23-107

Version: 1.0

Stand: 09.02.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1719

DOI: 10.60584/A23-107

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Niraparib/Abirateronacetat (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

14.11.2023

## Interne Projektnummer

A23-107

## DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-107>

## Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

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

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

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

Niraparib/Abirateronacetat (Prostatakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V;

Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL:

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-107>.

### **Schlagwörter**

Abirateronacetat, Niraparib, Prostata-Tumoren – Kastrationsresistente, Nutzenbewertung, NCT03748641

### **Keywords**

Abiraterone Acetate, Niraparib, Prostatic Neoplasms – Castration-Resistant, Benefit Assessment, NCT03748641

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

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

### **Beteiligung von Betroffenen**

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

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

- Carolin Haubenreich
- Christiane Balg
- Moritz Felsch
- Tatjana Hermanns
- Simone Johner
- Petra Kohlepp
- Katrin Nink
- Dominik Schierbaum

# Inhaltsverzeichnis

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

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Niraparib/Abirateronacetat wird angewendet in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von 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.

### **1.2 Verlauf des Projekts**

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.

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

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

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

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

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

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li></ul>
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li><li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li></ul>
<b>Teil II – Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li><li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li></ul>
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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

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

## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein



Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

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

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

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

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

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

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

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

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

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>I Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>I.4</b>
<b>I Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>I.6</b>
<b>I Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>I.7</b>
<b>I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.8</b>
<b>I 2 Fragestellung.....</b>	<b>I.21</b>
<b>I 3 Fragestellung 1: Erwachsene mit unvorbehandeltem mCRPC und BRCA1/2- Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.....</b>	<b>I.24</b>
<b>I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....</b>	<b>I.24</b>
I 3.1.1 Eingeschlossene Studien .....	I.24
I 3.1.2 Studiencharakteristika.....	I.25
<b>I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....</b>	<b>I.44</b>
I 3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	I.44
I 3.2.2 Verzerrungspotenzial.....	I.49
I 3.2.3 Ergebnisse.....	I.51
I 3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....	I.56
<b>I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....</b>	<b>I.58</b>
I 3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.59
I 3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	I.61
<b>I 4 Fragestellung 2: Erwachsene mit vorbehandeltem mCRPC und BRCA1/2- Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.....</b>	<b>I.64</b>
<b>I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....</b>	<b>I.64</b>
<b>I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....</b>	<b>I.64</b>
<b>I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....</b>	<b>I.64</b>
<b>I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung.....</b>	<b>I.65</b>
<b>I 6 Literatur.....</b>	<b>I.67</b>
<b>I Anhang A Suchstrategien.....</b>	<b>I.69</b>
<b>I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven.....</b>	<b>I.70</b>
<b>I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....</b>	<b>I.79</b>
<b>I Anhang D Ergänzende Subgruppenanalyse zum Merkmal Brückentherapie mit Abirateronacetat + P .....</b>	<b>I.87</b>
<b>I Anhang E Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität (symptomatische Progression) .....</b>	<b>I.88</b>

**I Anhang F Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ..... I.89**

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Niraparib/Abirateronacetat + P .....	I.9
Tabelle 3: Niraparib/Abirateronacetat + P – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.19
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Niraparib/Abirateronacetat + P .....	I.21
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Niraparib + Abirateronacetat + P vs. Placebo + Abirateronacetat + P .....	I.24
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Niraparib + Abirateronacetat + P vs. Placebo + Abirateron + P .....	I.26
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Niraparib + Abirateronacetat + P vs. Placebo + Abirateronacetat + P .....	I.28
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Niraparib + Abirateronacetat + P vs. Placebo + Abirateronacetat + P .....	I.35
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Niraparib + Abirateronacetat + P vs. Placebo + Abirateronacetat + P .....	I.36
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Niraparib + Abirateronacetat + P vs. Placebo + Abirateronacetat + P .....	I.39
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Niraparib + Abirateronacetat + P vs. Placebo + Abirateronacetat + P .....	I.41
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich Niraparib + Abirateronacetat + P vs. Placebo + Abirateronacetat + P .....	I.43
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Niraparib + Abirateronacetat + P vs. Placebo + Abirateronacetat + P .....	I.45
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich Niraparib + Abirateronacetat + P vs. Placebo + Abirateronacetat + P .....	I.50
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Niraparib + Abirateronacetat + P vs. Placebo + Abirateronacetat + P .....	I.52
Tabelle 16: Subgruppen (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Niraparib + Abirateronacetat + P vs. Placebo + Abirateronacetat + P .....	I.58
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Niraparib + Abirateronacetat + P vs. Placebo + Abirateronacetat + P .....	I.60
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Niraparib/Abirateronacetat + P im Vergleich zu Abirateronacetat + P .....	I.62

Tabelle 19: Niraparib/Abirateronacetat + P – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.65
Tabelle 20: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Niraparib + Abirateronacetat + P vs. Placebo + Abirateronacetat + P .....	I.80
Tabelle 21: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Niraparib + Abirateronacetat + P vs. Placebo + Abirateronacetat + P .....	I.82
Tabelle 22: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Niraparib + Abirateronacetat + P vs. Placebo + Abirateronacetat + P .....	I.83
Tabelle 23: Abbruch wegen UEs– RCT, direkter Vergleich: Niraparib + Abirateronacetat + P vs. Placebo + Abirateronacetat + P .....	I.85
Tabelle 24: Subgruppen (Mortalität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Niraparib + Abirateronacetat + P vs. Placebo + Abirateronacetat + P .....	I.87
Tabelle 25: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Niraparib + Abirateronacetat + P vs. Placebo + Abirateronacetat + P .....	I.88

## I **Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben .....	I.70
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben bei Patienten ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie.....	I.70
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben bei Patienten mit vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie.....	I.71
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) – erste Verschlechterung um $\geq 1,5$ Punkte .....	I.72
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzintensität (BPI-SF Items 3–6) (ergänzende Darstellung) – erste Verschlechterung um $\geq 1,5$ Punkte .....	I.73
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g) – erste Verschlechterung um $\geq 1,5$ Punkte .....	I.74
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der EQ-5D- VAS – erste Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte .....	I.75
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des FACT-P- Gesamtscores – erste Verschlechterung um $\geq 23,4$ Punkte.....	I.76
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtrate SUEs.....	I.77
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtrate Schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) .....	I.77
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (mind. eine Therapiekomponente).....	I.78
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Anämie (PT, schwere UE).....	I.78



## I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADT	Androgendeprivationstherapie
AML	akute myeloische Leukämie
BPI-SF	Brief Pain Inventory-Short Form
BRCA	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
eCRF	Electronic Case Report Form
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
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
NHA	neue hormonelle Substanz
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
rPFS	radiologisch bestätigtes progressionsfreies Überleben
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	standardisierte MedDRA-Abfrage
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
UESI	unerwünschtes Ereignis von spezifischem Interesse
VAS	visuelle Analogskala

## **I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

### **Hintergrund**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung 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 <sup>a</sup>
1	Erwachsene mit unvorbehandeltem mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist <sup>b, c, d</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon</b> (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)</li> <li>oder</li> <li>▪ 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)</li> <li>oder</li> <li>▪ Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist)</li> <li>oder</li> <li>▪ Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon</li> </ul>
2	Erwachsene mit vorbehandeltem mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist <sup>b, e</sup>	<p>Patientenindividuelle Therapie<sup>f</sup> unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist),</li> <li>▪ Enzalutamid (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet) und</li> <li>▪ Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist) unter Berücksichtigung der Vortherapie(n).</li> </ul>

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

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
<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 <b>fett</b> 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]  $\leq 3$ ).

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)  $\leq 3$  (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 $\geq 3$ ), Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) 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 <sup>a</sup>	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 <sup>b, c, d</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon</b> (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)</li> <li>oder</li> <li>▪ 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)</li> <li>oder</li> <li>▪ Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist)</li> <li>oder</li> <li>▪ Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patienten ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen<sup>e</sup></li> <li>▪ Patienten mit vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie: Zusatznutzen nicht belegt</li> </ul>
2	Erwachsene mit vorbehandeltem mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist <sup>b, f</sup>	<p>Patientenindividuelle Therapie<sup>g</sup> unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist),</li> <li>▪ Enzalutamid (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet) und</li> <li>▪ Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist) unter Berücksichtigung der Vortherapie(n).</li> </ul>	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 <b>fett</b> 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 <math>\leq 3</math> (mild- bzw. asymptomatisch) eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten mit einem ECOG-PS <math>\geq 2</math> bzw. auf zu Studienbeginn symptomatische Patienten (BPI-SF Item 3 <math>&gt; 3</math>) 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.

## I 2 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 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Niraparib/Abirateronacetat + P (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Erwachsene mit unvorbehandeltem mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist <sup>b, c, d</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon</b> (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)</li> <li>oder</li> <li>▪ 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)</li> <li>oder</li> <li>▪ Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist)</li> <li>oder</li> <li>▪ Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon</li> </ul>

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Niraparib/Abirateronacetat + P (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
2	Erwachsene mit vorbehandeltem mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist <sup>b, e</sup>	Patientenindividuelle Therapie <sup>f</sup> unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist),</li> <li>▪ Enzalutamid (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet) und</li> <li>▪ Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist) unter Berücksichtigung der Vortherapie(n).</li> </ul>
<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 <b>fett</b> 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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### I 3 Fragestellung 1: Erwachsene mit unvorbehandeltem mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist

#### I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Niraparib + Abirateronacetat (Stand zum 25.10.2023)
- bibliografische Recherche zu Niraparib + Abirateronacetat (letzte Suche am 19.09.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Niraparib + Abirateronacetat (letzte Suche am 21.09.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Niraparib + Abirateronacetat (letzte Suche am 21.09.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Niraparib + Abirateronacetat (letzte Suche am 24.11.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

#### I 3.1.1 Eingeschlossene Studien

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

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Niraparib + Abirateronacetat + P vs. Placebo + Abirateronacetat + P

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
64091742PCR3001 (MAGNITUDE <sup>c</sup> )	ja	ja	nein	ja [2,3]	ja [4,5]	ja [6]

a. Studie, für die der pU Sponsor war  
 b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse  
 c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.  
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; P: Prednison oder Prednisolon; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Für die Nutzenbewertung zu Fragestellung 1 wird die Studie MAGNITUDE herangezogen. Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

### **I 3.1.2 Studiencharakteristika**

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
MAGNITUDE	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patienten mit mCRPC <sup>b</sup> mit / ohne HRR-Mutationen mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ECOG-PS <math>\leq</math> 1 und</li> <li>▪ BPI-SF Item 3 <math>\leq</math> 3<sup>c</sup></li> </ul>	<p>Kohorte 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Niraparib + Abirateronacetat + P (N = 212)</li> <li>▪ Placebo + Abirateronacetat + P (N = 211)</li> </ul> <p>davon relevante Teilpopulation (Kohorte 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Niraparib + Abirateronacetat + P (n = 92)</li> <li>▪ Placebo + Abirateronacetat + P (n = 88)</li> </ul> <p>Kohorte 2<sup>d</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Niraparib + Abirateronacetat + P (N = 123)</li> <li>▪ Placebo + Abirateronacetat + P (N = 124)</li> </ul> <p>Kohorte 3<sup>d</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Niraparib/Abirateronacetat + P (Fixkombination) (N = 95)</li> </ul>	<p>Screening: <math>\leq</math> 28 Tage<sup>e</sup></p> <p>Behandlung: bis zur Krankheitsprogression<sup>f</sup>, nicht akzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einverständniserklärung, Lost to Follow-up oder Beendigung der Studie durch den Sponsor.</p> <p>Beobachtung<sup>g</sup>: endpunktspezifisch, maximal bis zu 5 Jahre nach Behandlungsende oder bis Tod, Lost to Follow-up, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Studienende</p>	<p>205 Zentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, China, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Malaysia, Mexiko, Niederlande, Polen, Portugal, Russland, Schweden, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechische Republik, Türkei, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich</p> <p>02/2019–laufend<sup>h</sup></p> <p>Datenschnitte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 13. August 2020 (Futilityanalyse)<sup>i</sup></li> <li>▪ 08. Oktober 2021 (1. Datenschnitt)<sup>j, k</sup></li> <li>▪ 17. Juni 2022 (2. Datenschnitt)<sup>j</sup></li> <li>▪ 15. Mai 2023 (finale Analyse)<sup>j</sup></li> </ul>	<p>primär: rPFS</p> <p>sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. mCRPC bei einem Testosteronspiegel von <math>\leq 50</math> ng/dl unter einer Therapie mit einem GnRH-Analagon oder nach einer bilateralen Orchiectomie, nachgewiesen durch eine PSA-Progression oder radiologische Progression. Nachweis der Metastasen durch eine Skelettszintigrafie oder ein CT oder ein MRT.</p> <p>c. Stärkster Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden zum Zeitpunkt des Screenings.</p> <p>d. Kohorte 2 (erwachsene Patienten mit mCRPC ohne HRR-Mutationen) und Kohorte 3 (nicht randomisierte, offene Kohorte zur Evaluierung der fixen Kombination von Niraparib/Abirateronacetat; erwachsene Patienten mit mCRPC mit HRR-Mutationen) sind für die Bewertung nicht relevant und werden in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>e. Im Rahmen einer Pre-Screeningphase wurde zunächst der Biomarker-Status der Patienten anhand von Plasma / Gewebeproben ermittelt. Die Patienten sollten innerhalb von 6 Wochen nach Erhalt des endgültigen Ergebnisses des HRR-Genveränderungsstatus in die Screening-Phase eintreten.</p> <p>f. Ein Progress musste bei ansteigendem PSA-Wert radiologisch bestätigt oder durch ein klinisches Fortschreiten definiert worden sein (Verschlechterung des ECOG-Status <math>\geq 3</math>, Beginn einer alternativen Anti-Krebstherapie, Strahlentherapie oder chirurgischer Eingriff bei Komplikationen aufgrund des Tumorprogresses). Die radiologische Krankheitsprogression musste durch einen zentralen radiologischen Review bestätigt worden sein; eine Weiterbehandlung war gemäß Einschätzung der Prüfarztin / des Prüfarztes nach Rücksprache mit dem Sponsor erlaubt, wenn der Patient keinen eindeutigen klinischen Progress aufwies und keine alternative Behandlung indiziert war.</p> <p>g. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>h. Patienten konnten nach finaler Analyse in eine Extensionsphase eintreten.</p> <p>i. Präspezifizierte Futilityanalyse für Kohorte 2 nach Einschluss von 247 Patienten. Die Futilitykriterien wurden erreicht und Kohorte 2 wurde für gescheitert erklärt. Die Patienten der Kohorte 2 wurden entblindet (außer 14 Patienten mit einer CDK12-Mutation). Diese 14 Patienten wurden mit Protokoll Amendment 4 in die Kohorte 1 eingeschlossen.</p> <p>j. Für Kohorte 1 und 3. Für die sekundären Endpunkte waren 2 Interimsanalysen und 1 finale Analyse zum Zeitpunkt von ca. 100, 170 und 246 OS-Ereignissen in Kohorte 1 geplant.</p> <p>k. Finale Analyse für den primären Endpunkt rPFS.</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; CDK12: Cyclin-Dependent Kinase 12; CT: Computertomografie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; HRR: Homologe Rekombinationsreparatur; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; MRT: Magnetresonanztomografie; n: relevante Teilpopulation Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patienten; OS: Gesamtüberleben; P: Prednison oder Prednisolon, PSA: Prostataspezifisches Antigen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; rPFS: radiologisches progressionsfreies Überleben; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

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

Studie	Intervention	Vergleich
MAGNITUDE	Niraparib 200 mg (1x täglich 2 x 100 mg), oral + Abirateronacetat 1000 mg (1 x täglich 4 x 250 mg), oral + Prednison 10 mg (2 x täglich 5 mg), oral	Placebo, oral + Abirateronacetat 1000 mg (1 x täglich 4 x 250 mg), oral + Prednison 10 mg (2 x täglich 5 mg), oral
<b>Dosisanpassung<sup>a</sup>:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Niraparib bzw. Placebo<sup>b</sup>: bei Toxizität Therapieunterbrechung und eine Dosisreduktion auf 100 mg (1 x täglich) erlaubt</li> <li>▪ Abirateronacetat: bei Toxizität (Grad ≥ 3) Therapieunterbrechung und 2 Dosisreduktionen jeweils um 250 mg erlaubt</li> <li>▪ Prednison<sup>c</sup>: Die Prednison Dosis konnte bei gleichzeitiger Dosisanpassung von Niraparib bzw. Abirateronacetat unverändert bleiben.</li> </ul>		
<b>Vorbehandlung</b>		
<u>erforderlich</u>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fortsetzung einer konventionellen ADT (GnRH-Analoga) bei Patienten, bei denen keine operative Kastration durch eine bilaterale Orchiektomie erfolgte<sup>d</sup></li> </ul>		
<u>erlaubt</u>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis zu 4 Monate Abirateronacetat plus Prednison vor Randomisierung<sup>e</sup></li> </ul>		
<u>nicht erlaubt</u>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Behandlung mit einem PARP-Inhibitor</li> <li>▪ systematische Therapie im mCRPC (z. B. neue androgenrezeptor-gerichtete Behandlung der 2. Generation, wie Enzalutamid, Apalutamid oder Darolutamid, taxanhaltige Chemotherapie)</li> <li>▪ Opioid-Analgetika zum Zeitpunkt des Screenings</li> <li>▪ innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung: eine Transfusion (Blutplättchen oder rote Blutkörperchen), hämatopoetische Wachstumsfaktoren, größere chirurgische Eingriffe, Prüfpräparat zur Behandlung von Prostatakrebs, Strahlentherapie</li> </ul>		
<b>Begleitbehandlung</b>		
<u>nicht erlaubt</u>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prüfpräparate oder andere Antikrebstherapien, Chemo- oder Immuntherapie, Radiotherapie bei Tumorprogression<sup>f</sup></li> <li>▪ andere Mittel, die auf die Androgenachse wirken (Antiandrogene z. B.: Enzalutamid oder Apalutamid, CYP17 Inhibitoren z. B.: Ketoconazol)</li> <li>▪ radiopharmazeutische Wirkstoffe</li> <li>▪ starke CYP3A-Inhibitoren</li> </ul>		

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

Studie	Intervention	Vergleich
a. Bei Abbruch einer Studienmedikation aufgrund von Toxizität (Niraparib bzw. Placebo oder Abirateronacetat) konnte die jeweils andere Studienmedikation fortgeführt werden. Die Wiederaufnahme von Niraparib / Placebo erfolgte $\geq 7$ Tage nach Wiederaufnahme von Abirateronacetat. b. bei anhaltender nicht-hämatologischer Toxizität ( $\geq$ Grad 3) $> 28$ Tage erfolgte der Therapieabbruch c. Bei Abbruch von Abirateronacetat wurde die Prednison-Gabe ebenfalls beendet. d. Den Patienten ist es erlaubt sich einer bilateralen Orchiektomie anstatt einer konventionellen ADT während der Studie zu unterziehen. e. Die Patienten durften für einen kurzen Zeitraum (bis zu 4 Monate vor Randomisierung) Abirateronacetat + Prednison im mCRPC erhalten (siehe auch Textabschnitt Brückentherapie mit Abirateronacetat + P. Eine Progression unter Abirateronacetat wurde für die jeweiligen Patienten durch PSA-Testung (nach PCWG3-Kriterien) bzw. den Investigator während der Pre-Screening- und Screening-Phase ausgeschlossen. Eine Behandlung mit Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon außerhalb des mCRPC war nicht erlaubt. f. Palliative Radiotherapie war nach Rücksprache mit dem Sponsor erlaubt (ab Protokollamendment 2 vom 30.09.2019) (siehe auch Textabschnitt Adäquate Behandlung von Knochenmetastasen). ADT: Androgendeprivationstherapie; CYP17: 17 $\alpha$ Hydroxylase; CYP3A: Cytochrom P450 3A; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; P: Prednison oder Prednisolon; PARP: Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase; PCWG-3: Prostate Cancer Working Group Version 3; PSA: Prostataspezifisches Antigen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

### Studiendesign

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]  $\leq 3$ ).

Die Studie MAGNITUDE war unterteilt in 3 Kohorten, in die Patienten in Abhängigkeit vom Vorliegen bzw. Nicht-Vorliegen von 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 [7,8]. Allerdings wurden in Kohorte 1 nicht die zugelassene Fix-Dosis-Kombination, sondern die Einzelwirkstoffe verabreicht. Daten zur Fix-Kombination wurden lediglich in Kohorte 3 der Studie MAGNITUDE erhoben, die aufgrund des 1-armigen Designs für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant ist. Die europäische Zulassungsbehörde (EMA) beschreibt im European Public Assessment Report (EPAR), dass die Bioäquivalenz der Fix-Kombination in der regulären Dosierung hinreichend nachgewiesen wurde. Eine Unsicherheit besteht laut EPAR hinsichtlich einer potenziell höheren Exposition mit Abirateronacetat durch die Fix-Kombination in der niedrigen Dosierung [9]. Von einer Dosisreduktion betroffen waren in der relevanten Teilpopulation der Studie MAGNITUDE laut Angabe in Modul 4 A 21,7 % der Patienten im Interventionsarm. Für diese Patienten ist somit unklar, ob sie im Versorgungsalltag unter Einnahme der Fix-Kombination einer höheren Exposition mit Abirateronacetat ausgesetzt wären. 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. Für Patienten, die bei finaler Analyse noch unter Behandlung standen, war eine Weiterbehandlung mit Niraparib + Abirateronacetat + P im Rahmen einer Extensionsphase möglich.

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)  $\leq 3$  (entsprechend keiner oder einer milden Symptomatik) eingeschlossen werden (wenn auch 5 % der Patienten im Vergleichsarm der relevanten Teilpopulation zu Baseline einen Wert  $> 3$  aufwiesen, siehe Tabelle 9). Gemäß S3-Leitlinie ist die Behandlungsfähigkeit für eine Chemotherapie keine eindeutig definierte Variable [10]. Kriterien, die für diese Abschätzung herangezogen werden können, sind der Gesundheitszustand des Patienten, Vortherapien und das Ansprechen darauf, die Symptomatik und der Wille des Patienten. Ob die Voraussetzungen für eine Chemotherapie erfüllt sind, ist patientenindividuell zu entscheiden [10].

Aus den Einschlusskriterien der Studie lässt sich nicht eindeutig entnehmen, ob für alle Patienten der Studienpopulation MAGNITUDE die Zulassungsbeschränkung „Chemotherapie nicht klinisch indiziert“ erfüllt ist. Die europäische Zulassungsbehörde EMA diskutiert im EPAR [9], ob insbesondere für die Gruppe der symptomatischen Patienten und / oder mit viszerale Metastasen, die keine vorherige Chemotherapie im mHSPC erhalten haben eine Chemotherapie die bessere Therapieoption auf der Vergleichsseite darstellen könnte als Abirateron.

Der pU legt in Modul 4 A 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. Es liegen keine Angaben dazu vor, in welcher Therapielinie die Patienten diese Therapie erhalten haben.

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). Gemäß der S3-Leitlinie Prostatakarzinom stellt für die Patienten mit einer taxanbasierten Chemotherapien in der Vortherapie (in der Regel Docetaxel) Cabazitaxel eine Therapieoption dar. Jedoch ist die Behandlungsfähigkeit für eine weitere taxanbasierte Chemotherapie nicht eindeutig definiert und es fehlen entsprechende Kriterien. 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 (siehe Abschnitt I 3.2.2).

### **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 Erkrankungskontrolle 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. Zwar legt der pU Subgruppenanalysen für dieses Merkmal vor (diese sind für den Endpunkt Gesamtüberleben ergänzend in I Anhang D dargestellt). Jedoch ist unklar, ob die zu beobachtende signifikante Effektmodifikation beim Endpunkt Gesamtüberleben auf das Merkmal Brückentherapie zurückzuführen ist, da sich ähnliche Effekte auch für das Subgruppenmerkmal „vorherige taxanbasierte Chemotherapie“ zeigen (siehe Tabelle 16). In der Gesamtschau der Daten wird davon ausgegangen, dass die Notwendigkeit einer Brückentherapie mit Abirateronacetat + P ein Hinweis auf eine potenziell schneller

fortschreitende und damit schwerere Erkrankung ist. Dieses Charakteristikum wird bei der Betrachtung der Subgruppenanalysen über das Merkmal „vorherige taxanbasierte Chemotherapie“ abgebildet (vgl. auch Abschnitt I 3.2.4). Das Merkmal der Brückentherapie wird daher nicht weiter betrachtet.

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 Anwendungsbiet 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 (siehe Abschnitt I 3.2.2).

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

#### ***Abirateronacetat + P***

Die vom G-BA für Fragestellung 1 bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst in Abhängigkeit von verschiedenen Patienten- und Krankheitscharakteristika mehrere, alternative Therapieoptionen. Der pU wählt aus den Alternativen Abirateronacetat + P, die der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie nur für Patienten als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt hat, deren Erkrankung während oder nach einer docetaxelhaltigen Chemotherapie progredient ist bzw. nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist.

Aufgrund des Zuschnitts der relevanten Teilpopulation durch den pU (siehe Ausführungen oben zu Indikation für eine Chemotherapie in der Studie MAGNITUDE), sind die vom G-BA genannten Merkmale adäquat berücksichtigt. Bei der Vortherapie mit einer taxanhaltigen Chemotherapie handelt es sich in der relevanten Teilpopulation der Studie MAGNITUDE ausschließlich um eine Vorbehandlung mit Docetaxel.

#### ***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 (siehe Abschnitt I 3.2.2).

### **Datenschnitte**

Für Kohorte 1 der Studie MAGNITUDE liegen 3 a priori geplante Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt vom 08.10.2021: 1. Interimsanalyse für die sekundären Endpunkte und finale Analyse für den primären Endpunkt rPFS (geplant nach ca. 100 Todesfällen)
- 2. Datenschnitt vom 17.06.2022: 2. Interimsanalyse für die sekundären Endpunkte (geplant nach ca. 170 Todesfällen)
- Finaler Datenschnitt vom 15.05.2023: finale Analyse für die sekundären Endpunkte (geplant nach ca. 246 Todesfällen)

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden analog zum Vorgehen des pU die Auswertungen zum finalen Datenschnitt herangezogen.

### **Geplante Dauer der Nachbeobachtung**

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

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

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
<b>MAGNITUDE</b>	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis 5 Jahre nach Behandlungsende oder bis zum Tod, Lost to Follow-up, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Beendigung der Studie
Morbidität	
symptomatische Progression	bis 5 Jahre nach Behandlungsende oder bis zum Tod, Lost to Follow-up, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Beendigung der Studie
stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis 2 Jahre nach Behandlungsende oder bis zum Tod, Lost to Follow-up, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Beendigung der Studie
gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)	bis 2 Jahre nach Behandlungsende oder bis zum Tod, Lost to Follow-up, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Beendigung der Studie
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikationen oder bis zum Beginn einer neuen Krebsbehandlung der Prostata, bis zum Tod, Lost to Follow-up oder Rücknahme der Einverständniserklärung
BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; P: Prednison oder Prednisolon; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) erhoben wurden. Die Endpunkte zur Morbidität (mit Ausnahme der symptomatischen Progression) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sollten zwar bis zu 2 Jahre nach Behandlungsende erhoben werden, die Beobachtungszeiten sind aber auch hier verkürzt (siehe auch Angaben zum Studienverlauf in Tabelle 10). Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Gesamtüberleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

### Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patienten der relevanten Teilpopulation der eingeschlossenen Studie.

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

Studie Charakteristikum Kategorie	Niraparib + Abirateronacetat + P N <sup>a</sup> = 92	Placebo + Abirateronacetat + P N <sup>a</sup> = 88
<b>MAGNITUDE</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	68 (9)	68 (8)
Region, n (%)		
Asien-Pazifik	19 (21)	19 (22)
Europa	52 (57)	48 (55)
Amerika	21 (23)	21 (24)
Abstammung, n (%)		
kaukasisch	63 (69)	69 (78)
asiatisch	12 (13)	13 (15)
andere	17 (18)	6 (7)
ECOG-PS, n (%)		
0	57 (62)	61 (69)
1	35 (38)	27 (31)
Gleason-Score, n (%)		
< 7	7 (8)	8 (9)
7	13 (14)	19 (22)
≥ 8	67 (73)	58 (66)
unbekannt	5 (5)	3 (3)
BPI-SF Item 3 (stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden) zu Studienbeginn, n (%)		
0	52 (57)	49 (56)
1–3	40 (44)	35 (40)
> 3	0 (0)	4 (5)
Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn, n (%)		
Knochenmetastasen	80 (87)	73 (83)
nur Knochenmetastasen	37 (40)	39 (44)
viszerale Metastasen	8 (9)	8 (9)
andere Metastasen	3 (3)	5 (6)
Metastasen im Weichteilgewebe	3 (3)	5 (6)
Lymphknotenmetastasen	52 (57)	41 (47)
Prostata (Lokalrezidiv/Progression)	0 (0)	2 (2)
Zeit zwischen mCRPC-Diagnose bis zur ersten Therapiedosis [Monate], MW (SD) <sup>b</sup>	4,2 (3,8)	5,3 (5,8)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Niraparib + Abirateronacetat + P vs. Placebo + Abirateronacetat + P (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Niraparib + Abirateronacetat + P N <sup>a</sup> = 92	Placebo + Abirateronacetat + P N <sup>a</sup> = 88
Vortherapien in einem Stadium vor dem mCRPC, n (%)		
taxanhaltige Chemotherapie	26 (28)	29 (33)
AR-gerichtete Therapie <sup>c</sup>	6 (7)	5 (6)
Radiotherapie	44 (48)	36 (41)
Operation	53 (58)	61 (69)
Radiotherapie oder Operation	71 (77)	73 (83)
Hormontherapie <sup>c</sup>	88 (96)	83 (94)
Brückentherapie im mCRPC, n (%)		
Abirateronacetat + P <sup>d</sup>	23 (25)	18 (20)
Therapieabbruch, n (%) <sup>e</sup>	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%) <sup>f</sup>	k. A.	k. A.
<p>a. Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. Es ist unklar, ob die Angaben die Dauer einer potenziellen Brückentherapie einschließen. Außerdem Diskrepanz zwischen Angaben im Modul 4 A und 5 des Dossiers. Eigene Berechnung basierend auf Daten aus Zusatzauswertungen im Modul 5.</p> <p>c. Der pU macht keine Angaben dazu, welche Wirkstoffe unter die jeweilige Kategorie fallen.</p> <p>d. Eine Brückentherapie mit Abirateronacetat + P war für einen Zeitraum von bis zu 4 Monaten erlaubt.</p> <p>e. Keine Angaben für die jeweiligen Behandlungsarme vorhanden. Insgesamt brachen in der Teilpopulation 143 (79 %) Patienten die Studienmedikation ab. Die häufigsten Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren (Angaben je Behandlungsarm vorhanden): Fortschreiten der Erkrankung (51 % vs. 80 %), Nebenwirkungen (16 % vs. 8 %).</p> <p>f. Keine Angaben für die relevante Teilpopulation vorhanden. Laut Angaben in Modul 5 brachen 55 % vs. 66 % aller Patienten mit BRCA Mutation aus Kohorte 1 die Studie ab. Der häufigste Grund für den Studienabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm war Tod (53 % vs. 62 %).</p> <p>AR: Androgenrezeptor; BPI-SF: Brief Pain Inventory-short Form; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; k. A.: keine Angabe; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patienten; P: Prednison oder Prednisolon; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den beiden Behandlungsarmen weitgehend ausgeglichen. Die Patienten waren im Mittel 68 Jahre alt und kamen mehrheitlich aus Europa. Die Mehrheit der Patienten hatten zu Studienbeginn einen BPI-SF Item 3 (stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden) von 0. Auch wenn gemäß Einschlusskriterien alle Patienten einen BPI-SF Item 3 (stärkster Schmerz)  $\leq 3$  haben sollten, zeigte sich bei 5 % der Patienten im Vergleichsarm zu Baseline ein BPI-SF Schmerz-Score  $> 3$ . Alle Patienten wiesen zu Studienbeginn Metastasen auf, die häufigsten waren Knochenmetastasen, die bei 87 % vs.

83 % der Patienten auftraten. Geringe Unterschiede zeigen sich zu Studienbeginn im ECOG-PS Score von 0 (62 % vs. 69 %), im Gleason-Score  $\geq 8$  (73 % vs. 66 %) und in der Zeit von der Diagnose des mCRPC Stadiums bis zur ersten Therapiedosis, die die Patienten im Vergleichsarm im Mittel etwa 1 Monat später erhielten.

Gemäß Einschlusskriterium waren alle Patienten im mCRPC therapienaiv, allerdings war vor Randomisierung eine bis zu 4-monatige Brückentherapie mit Abirateronacetat + P erlaubt, die 25 % der Patienten im Interventionsarm und 20 % der Patienten im Vergleichsarm erhalten haben. Ein Großteil der Patienten hat in einem vorherigen Stadium bereits 1 oder mehrere Behandlungen erhalten. Dazu zählten hauptsächlich eine Hormontherapie (96 % bis 94 %), eine taxanhaltige Chemotherapie (28 bis 33 %) und eine Radiotherapie oder Operation (77 % bis 83 %). Insgesamt waren die Vorbehandlungen in beiden Studienarmen hinreichend vergleichbar.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten 143 (79 %) der Patienten ihre Therapie abgebrochen. Die häufigsten Gründe waren eine Krankheitsprogression (51 % vs. 80 %) oder Abbruch aufgrund von Nebenwirkungen (16 % vs. 8 %). Zu Studienabbrüchen liegen für die relevante Teilpopulation keine Angaben vor. Laut Angaben in Modul 5 brachen 55 % vs. 66 % der Patienten mit BRCA-Mutation in Kohorte 1 die Studie ab. Der häufigste Grund für den Studienabbruch war Tod (53 % vs. 62 %).

### **Behandlungs- und Beobachtungsdauer**

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



Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich:  
 Niraparib + Abirateronacetat + P vs. Placebo + Abirateronacetat + P

Studie	Niraparib + Abirateronacetat + P	Placebo + Abirateronacetat + P
Dauer Studienphase	N = 92	N = 88
Endpunktkategorie		
<b>MAGNITUDE</b>		
Behandlungsdauer <sup>a</sup> [Monate]		
Median [Q1; Q3]	22,0 [k. A.]	14,1 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer <sup>b</sup> [Monate]		
Gesamtüberleben <sup>c</sup>		
Median [Q1; Q3]	35,9 [k. A.]	36,0 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität		
symptomatische Progression <sup>c</sup>		
Median [Q1; Q3]	31,3 [k. A.]	29,8 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Schmerz gemäß BPI-SF		
Median [Q1; Q3]	25,2 [k. A.]	18,5 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
EQ-5D VAS		
Median [Q1; Q3]	22,1 [k. A.]	18,2 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FACT-P		
Median [Q1; Q3]	22,1 [k. A.]	15,2 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen		
Median [Q1; Q3]	22,9 [k. A.]	15,0 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
a. Die Behandlungsdauer ergibt sich laut pU aus dem Datum der Randomisierung bis zum Absetzen der Studienmedikation. b. Sofern nicht anders angegeben, ergibt sich die Beobachtungsdauer laut pU aus dem Datum der Randomisierung bis zum Datum des untersuchten Ereignisses. Für patientenberichtete Endpunkt gilt als Ende des Beobachtungsdauer das Datum des letzten erfassten Fragebogens. c. Die Berechnung der Beobachtungsdauer für den Endpunkt basiert auf der reversen Kaplan-Meier Methode. BPI-SF: Brief Pain Inventory-short Form; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; P: Prednison oder Prednisolon; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung, VAS: visuelle Analogskala		

Für die relevante Teilpopulation war die mediane Behandlungsdauer im Interventionsarm länger als im Vergleichsarm (22,0 Monate für Niraparib + Abirateronacetat + P vs. 14,1 Monate für Placebo + Abirateronacetat +P).

Die Beobachtungszeit für das Gesamtüberleben lag im Median in beiden Behandlungsarmen bei etwa 36 Monaten. Die vom pU für den Endpunkt Symptomatische Progression angegebene Beobachtungszeit lag im Median bei 31,3 Monaten im Interventionsarm und bei 29,8 im Vergleichsarm und damit trotz der analog zum Endpunkt Gesamtüberleben geplanten Nachbeobachtungsdauer um 4,6 bzw. 6,2 Monate kürzer. Es bleibt unklar, wie diese Diskrepanz zu erklären ist.

Die medianen Beobachtungszeiten für alle anderen Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen unterscheiden sich deutlich zwischen den Behandlungsarmen und sind im Interventionsarm um ca. 4 bis 8 Monate länger als im Vergleichsarm. Auffällig ist, dass für diese Endpunkte die medianen Beobachtungszeiten nur um maximal 4 Monate länger sind als die mediane Behandlungsdauer, obwohl diese Endpunkte gemäß Studienprotokoll bis zu 2 Jahren nach Behandlungsende nachbeobachtet werden sollten. Dies ist wahrscheinlich durch die schon früh im Studienverlauf sinkenden Rücklaufquoten zu erklären. Wie oben beschrieben wäre es vielmehr erforderlich auch die patientenberichteten Endpunkte über den gesamten Studienzeitraum zu erheben.

### **Folgetherapien**

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

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich:  
 Niraparib + Abirateronacetat + P vs. Placebo + Abirateronacetat + P

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patienten mit Folgetherapie <sup>a</sup> n (%)	
	Niraparib + Abirateronacetat + P N = 92	Placebo + Abirateronacetat + P N = 88
<b>MAGNITUDE</b>		
Gesamt	43 (46,7)	61 (69,3)
Chemotherapie		
Docetaxel	19 (20,7)	34 (38,6)
Cabazitaxel	11 (12,0)	14 (15,9)
andere	11 (12,0)	11 (12,0)
AR-gerichtete Therapien		
Enzalutamid	8 (8,7)	10 (11,4)
Apalutamid	0 (0)	1 (1,1)
Darolutamid	1 (1,1)	0 (0)
hormonelle Therapien		
Abirateron	4 (4,3)	6 (6,8)
Bicalutamid	0 (0)	2 (2,3)
PARP-Inhibitoren		
Olaparib	3 (3,3)	23 (26,1)
Niraparib	0 (0)	2 (2,3)
Rucaparib	0 (0)	1 (1,1)
Talazoparib	0 (0)	1 (1,1)
weitere Therapien		
Prednison/Prednisolon	8 (8,7)	11 (12,5)
Lutetium-177	2 (2,2)	3 (3,4)
Radium-223-Dichlorid	1 (1,1)	1 (1,1)
andere	4 (4,3)	10 (11,4)
a. Patienten können in mehr als einer Folgetherapie gezählt werden. AR: Androgenrezeptor; n: Anzahl Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; P: Prednison oder Prednisolon; PARP: Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Die Wahl der Folgemedikation war in der Studie MAGNITUDE nicht eingeschränkt. Im Interventionsarm erhielten 46,7 % der Patienten eine Folgetherapie, im Vergleichsarm 69,3 %. Am häufigsten wurde eine Chemotherapie mit Docetaxel nach der Studienbehandlung verabreicht (20,7 % im Interventions- vs. 38,6 % im Vergleichsarm). Da ein Großteil der Patienten keine taxanhaltige Chemotherapie in einem früheren Stadium der Erkrankung erhalten hatte (ca. 70 % in beiden Studienarmen, siehe Tabelle 9), ist der häufige Einsatz

dieser Therapieoption bei nachgewiesener progredienter Erkrankung nachvollziehbar [10]. Eine weitere häufig eingesetzte Folgetherapie insbesondere im Vergleichsarm war Olaparib mit 3,3 % im Interventionsarm und 26,1 % im Vergleichsarm. Dies entspricht der Leitlinienempfehlung bei Progress nach einer Therapie mit einer neuen hormonellen Substanz (wie z. B. Abirateron) und Vorliegen einer BRCA1/2-Mutation, wonach Olaparib (als Monotherapie) angeboten werden sollte [10]. Es bleibt unklar, ob im aktuellen Versorgungsalltag für Patienten im Vergleichsarm nicht ein höherer Anteil an Patienten mit Olaparib als Folgetherapie zu erwarten wäre.

Des Weiteren erhielt ein Teil der Patienten eine Androgenrezeptor(AR)-gerichtete bzw. hormonelle Therapie als Folgetherapie, die vor allem eine Behandlung mit Enzalutamid (8,7 % der Patienten im Interventionsarm und 11,4 % der Patienten im Vergleichsarm) und Abirateron (4,3 % im Interventions- und 6,8 % im Vergleichsarm) darstellte. Laut S3-Leitlinie kann nach AR-gerichteter Therapie eine Sequenztherapie unter Verwendung eines der anderen wirksamen Arzneimittel angeboten werden, wenn auch derzeit nicht abschließend beurteilt werden kann, ob eine zweite AR-gerichtete Behandlung nach Progress unter der Erstlinienbehandlung mit dem jeweils anderen Wirkstoff möglicherweise weniger effektiv ist als eine Chemotherapie in der Zweitlinie [10]. Eine Folgetherapie mit Abirateron, entspricht hingegen nicht der Empfehlung der Leitlinien.

Es bleibt unklar, wie viele der Patienten keine Folgetherapie erhalten haben, obwohl diese für sie infrage gekommen wäre. So haben 79 % der Patienten die Therapie abgebrochen (siehe Tabelle 9), eine Folgetherapie erhalten haben im Mittel etwa 20 % weniger Patienten.

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

### **Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)**

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patienten	Behandelnde Personen			
MAGNITUDE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
P: Prednison oder Prednisolon; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

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

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt, dass die Studie MAGNITUDE in 205 Studienzentren in 26 Ländern durchgeführt wurde, darunter 3 Studienzentren in Deutschland. Anhand dessen und der Patientencharakteristika zieht der pU Rückschlüsse auf den deutschen Versorgungskontext. Der pU führt aus, dass das mediane Alter bei Primärdiagnose von Patienten mit mCRPC in der Erstlinientherapie mit 70 Jahren [11] vergleichbar sei mit dem medianen Alter der Studienteilnehmer beider Arme (Niraparib + Abirateronacetat + P 67,5 Jahre und Abirateronacetat + P 68,0 Jahre), die überwiegende Mehrheit der Patienten aus Europa stamme (55,6 %) und ca. 73,3 % der Studienteilnehmer weißer Hautfarbe seien. In Bezug auf die möglichen vorherigen Therapien und nachfolgenden Therapien der Patienten waren laut pU in der Studie alle Behandlungen entsprechend des deutschen Versorgungskontextes und den Leitlinienempfehlungen erlaubt und abgebildet.

Nach Ansicht des pU liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf die Versorgung in Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Daher geht der pU davon aus, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert sind, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Weiter führt der pU aus, dass es sich bei dem in der Studie MAGNITUDE im Vergleichsarm zur Anwendung gekommenen Behandlungsregime (Abirateron + Prednison/Prednisolon) um ein in der klinischen Praxis in Deutschland zugelassenes und angewendetes Therapieschema handelt.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor. Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe auch Textabschnitt Brückentherapie mit Abirateronacetat + P in Abschnitt I 3.1.2.

### **I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

#### **I 3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte**

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Symptomatische Progression
  - Stärkster Schmerz (gemessen anhand des BPI-SF Item 3)
  - Beeinträchtigung durch Schmerz (gemessen anhand des BPI-SF Item 9a–g)
  - Gesundheitszustand, erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - gemessen anhand des Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate(FACT-P)-Gesamtscores
- Nebenwirkungen
  - SUEs
  - Schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad  $\geq 3$ )
  - Abbruch wegen UEs
  - MDS (standardisierte MedDRA-Abfrage [SMQ], UEs)
  - AML (bevorzugter Begriff [PT], UEs)
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

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

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

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

Studie	Endpunkte											
	Gesamtüberleben	Symptomatische Progression <sup>a</sup>	Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)	Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)	SUEs	Schwere UEs <sup>b</sup>	Abbruch wegen UEs	MDS (SMQ, UEs) <sup>c</sup>	AML (PT, UEs)	Anämie (PT, schwere UEs <sup>b</sup> )
MAGNITUDE	ja	nein <sup>d</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein <sup>e</sup>	ja
a. zur Operationalisierung siehe Textabschnitt unten b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3. c. Vom pU definiertes UESI. d. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung e. Keine Angaben zur relevanten Teilpopulation vorhanden.  AML: akute myeloische Leukämie; BPI-SF: Brief Pain Inventory-short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; MDS: myelodysplastisches Syndrom; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; P: Prednison oder Prednisolon; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von spezifischem Interesse; VAS: visuelle Analogskala												

### Endpunkt Symptomatische Progression

Bei dem Endpunkt symptomatische Progression handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt. Dieser war prädefiniert als Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Dokumentation eines der folgenden Ereignisse:

- krebbsbedingte Morbiditätsereignisse (zum Beispiel: Frakturen [symptomatisch und / oder pathologisch], Rückenmarkskompression, Ereignisse einer Harnwegsobstruktion)
- Einsatz einer externen Strahlentherapie bei skelettalen Ereignissen
- Notwendigkeit eines tumorbedingten orthopädischen Eingriffs

- Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen
- Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe (z. B. Einsetzen einer Nephrostomie, Einsetzen eines Blasenkatheters, externe Strahlentherapie oder eine Operation bei Tumorsymptomen, die nicht das Skelett betreffen)

Darüber hinaus legt der pU eine Sensitivitätsanalyse für diesen Endpunkt vor, in der er die Komponente Zeit bis zur chronischen Opioidgabe ergänzt.

Die symptomatische Progression ist grundsätzlich ein patientenrelevanter Endpunkt. Auf Basis der vorliegenden Informationen ist es jedoch nicht möglich zu beurteilen, ob der Endpunkt in der vorliegenden Operationalisierung verwertbar ist. Dies wird nachfolgend begründet.

Zwar wurde der Endpunkt vom pU prädefiniert, jedoch fehlen genaue Angaben wie dieser kombinierte Endpunkt im Detail erhoben und ausgewertet wurde. Aus dem elektronischen Erfassungsbogen (eCRF) geht hervor, dass abgefragt wurde, ob der Patient ein symptomatisches Progressionsereignis erfahren hat. Es bleibt dabei jedoch unklar, welche Ereignisse als symptomatisch definiert wurden und wie die genaue Operationalisierung erfolgte (z. B. ob nur Ereignisse, die mit einem UE verknüpft werden konnten, in die Auswertung eingingen). Die für die Progression relevanten Symptome sollten möglichst vorab definiert werden. Bei einer Erfassung über UEs wäre dies, wie in anderen Studien auch, über eine vorab definierte Liste relevanter PTs möglich. Bevorzugt sind jedoch patientenberichtete Fragebogen geeignet, die die spezifische Symptomatik und deren Relevanz für den Patienten explizit erfassen.

Damit ein kombinierter Endpunkt in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann, ist es erforderlich, dass die einzelnen Komponenten des Endpunkts zum einen patientenrelevant und zum anderen von ähnlicher Schwere sind. Für die vorliegende Operationalisierung des Endpunkts symptomatische Progression bleibt unklar, ob alle eingegangenen Ereignisse (insbesondere zu den Komponenten „krebsbedingte Morbiditätsereignisse“ und „Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe“) zwangsläufig patientenrelevant sind (wie z. B. die im eCRF beispielhaft genannte Hämaturie) und in welchem Umfang Ereignisse unterschiedlicher Schweregrade in die Analyse eingingen. So werden im eCRF beispielhaft Ereignisse wie Harndrang, Zystitis oder Hämaturie genannt, die im Vergleich zu anderen Ereignissen wie Frakturen, Rückenmarkskompression und Tumorsymptomen, die mit einer Strahlentherapie oder Operation verbunden sind, als weniger schwer einzuordnen sind. Zur Bewertung ist sowohl eine genaue Auflistung erforderlich, welche Ereignisse tatsächlich in den kombinierten Endpunkt eingehen, als auch die Anzahl an Patienten mit qualifizierendem Ereignis pro Einzelkomponente. Insbesondere die Komponente der Morbiditätsereignisse macht einen relevanten Anteil am Gesamtendpunkt aus (siehe die ergänzende Darstellung der Ergebnisse



in I Anhang E), sodass ohne weitere Informationen der Endpunkt nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden kann.

Die Erfassung der Komponente „Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen“ wurde erst mit eCRF Version 5 vom 16.01.2020 aufgenommen. Es ist entsprechend davon auszugehen, dass im ersten Jahr nach Rekrutierung diese Komponente nicht erfasst wurde. Der pU macht keine Angaben dazu, wie er damit in der Auswertung dieser Komponente umgeht. Angaben wie viele Patienten zu diesem Zeitpunkt bereits in die Studie eingeschlossen waren und ggf. progredient waren, sind für die Bewertung des Endpunkts erforderlich. Darüber hinaus ist, wie bereits in vorangegangenen Nutzenbewertungen beschrieben [12,13], die Verknüpfung der Initiierung einer systemischen Therapie mit der Symptomatik, wie in der Studie erfolgt, unzureichend, um die Ereignisse der symptomatischen Progression hinreichend sensitiv zu erfassen.

Um diese Kritik zu adressieren, legt der pU eine Sensitivitätsanalyse vor, die zusätzlich die Komponente der Zeit bis zur chronischen Opioidgabe berücksichtigt. Allerdings ist auch mit dieser Komponente nicht sichergestellt, dass die Ereignisse der Schmerzprogression umfassend abgebildet werden. So wird mit der Sensitivitätsanalyse lediglich der Beginn der Opioidtherapie erfasst, nicht aber z. B. andere supportive, symptomlindernde Therapien. Für eine messsichere Erfassung sollte das symptomatische Ereignis direkt erfasst werden und nicht indirekt über die Erfassung der Einleitung einer Therapie.

Generell bleibt für den Endpunkt symptomatische Progression unklar ob die Erhebung retrospektiv oder kontinuierlich anhand der aufgetretenen Symptome erfolgte. Anhand der Fragen im eCRF ist für die symptomatischen Progressionsereignisse, die an eine Behandlung geknüpft sind (z. B. Strahlentherapie, Operation, krebsbedingte Eingriffe) davon auszugehen, dass als Datum des Ereignisses das der Behandlung gewertet wurde. Das für den Endpunkt interessierende Ereignis ist jedoch der Zeitpunkt des Beginns der Symptomatik. Es liegen keine Informationen zum Zeitraum zwischen dem Beginn der Symptomatik und der nachfolgenden Behandlung vor.

Darüber hinaus bleibt für die Komponente Einsatz einer externen Strahlentherapie bei skelettalen Ereignissen unklar, ob eine palliative Strahlentherapie im gesamten Studienverlauf uneingeschränkt möglich war. Die im Textabschnitt „Adäquate Behandlung von Knochenmetastasen“ in Abschnitt I 3.1.2 beschriebene Unsicherheit betrifft diese Komponente des Endpunkts der symptomatischen Progression entsprechend gleichermaßen.

In der Gesamtschau ist der Endpunkt der symptomatischen Progression ohne die oben beschriebenen weitergehenden Informationen und Klarstellungen nicht für die vorliegende Nutzenbewertung verwertbar.

### **Erfassung von Schmerz (BPI-SF)**

In der Studie MAGNITUDE wird der Fragebogen BPI-SF zur Erfassung von Schmerz eingesetzt. Der pU legt in Modul 4 A die folgenden Operationalisierungen dieses Endpunkts vor:

- Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3),
- Schmerzintensität (BPI-SF Item 3–6) und
- Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g)

jeweils in den Operationalisierungen:

- Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung (von  $\geq 1,5$  Punkten)
- Zeit bis zur vom pU als dauerhaft bezeichneten Verbesserung bzw. Verschlechterung (von  $\geq 1,5$  Punkten)
- Zeit bis zur Schmerzprogression (definiert als eine zu 2 aufeinanderfolgenden Visiten bestätigter Anstieg von  $\geq 2$  Punkten im Item 3 des BPI-SF Fragebogens [stärkster Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden])

Aufgrund des im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartenden progredienten Krankheitsverlaufs und unter Berücksichtigung der Verteilung der absoluten Werte der Skalen zu Studienbeginn ist für die vorliegende Nutzenbewertung primär eine Auswertung zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes relevant. Von den vorliegenden Operationalisierungen wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung jeweils die Zeit bis zur Verschlechterung herangezogen.

Aufgrund der verkürzten und zwischen den Armen unterschiedlichen Beobachtungszeiten wird jeweils die Operationalisierung der ersten Verschlechterung herangezogen. Zwar gibt der pU in Modul 4 A an, dass die Nachbeobachtungszeit nicht verkürzt sei, diese Aussage ist aber basierend auf den für den BPI-SF angegebenen Beobachtungsdauern (siehe Tabelle 10 und nachfolgenden Abschnitt 13.2.2) nicht nachvollziehbar. Auch die Operationalisierung der bestätigten Verschlechterung (vom pU als Schmerzprogression bezeichnet) ist aus diesem Grund nicht geeignet.

Der Endpunkt wurde in mehreren Operationalisierungen ausgewertet. Um eine Doppelzählung zu vermeiden werden für die Ableitung des Zusatznutzens primär der stärkste Schmerz (Item 3) und die Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g) betrachtet. Die Ergebnisse zur durchschnittlichen Schmerzintensität (BPI-SF Item 3–6) werden ergänzend dargestellt.

### **Weitere patientenberichtete Endpunkte**

Auch für die weiteren patientenberichteten Endpunkte (EQ-5D VAS und FACT-P) legt der pU jeweils 4 verschiedene Operationalisierungen vor: Zeit bis zur ersten bzw. vom pU als dauerhaft bezeichneten Verbesserung oder Verschlechterung. Wie für den Endpunkt Schmerz beschrieben, wird in der vorliegenden Nutzenbewertung jeweils ausschließlich die Operationalisierung der ersten Verschlechterung betrachtet.

### **Nebenwirkungen**

Im Studienprotokoll ist beschrieben, dass die Progression der Grunderkrankung nicht als unerwünschtes Ereignis dokumentiert werden soll. Jedoch sollten z. B. Anzeichen und Symptome eines Fortschreitens der Erkrankung, die vom Prüfer als klinisch bedeutsam eingestuft werden, als UE gemeldet werden. Der pU macht keine weiteren Angaben hierzu. Die verfügbaren Informationen zu den dokumentierten UEs (auf SOC und PT-Ebene) liefern keine Hinweise darauf, dass UEs, die dem Progress der Grunderkrankung zuzuordnen sind, in relevantem Umfang enthalten sind. Entsprechend können jeweils die Gesamtraten der UEs, SUEs und schweren UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

#### **AML (UEs)**

Für den Endpunkt AML (PT, UEs) lagen keine Daten zur relevanten Teilpopulation vor.

### **I 3.2.2 Verzerrungspotenzial**

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

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

Studie	Studienebene	Endpunkte												
		Gesamtüberleben	Symptomatische Progression <sup>a</sup>	Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)	Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)	SUEs	Schwere UEs <sup>b</sup>	Abbruch wegen UEs	MDS (SMQ, UEs) <sup>c</sup>	AML (PT, UEs)	Anämie (PT, schwere UEs <sup>b</sup> )	
MAGNITUDE	N	N	– <sup>d</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	N <sup>f</sup>	H <sup>e</sup>	– <sup>g</sup>	H <sup>e</sup>
<p>a. zur Operationalisierung siehe Abschnitt I 3.2.1                      b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.                      c. Vom pU definiertes UESI.                      d. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1                      e. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlichen Nachbeobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen                      f. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UE von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen.                      g. Keine Angaben zur relevanten Teilpopulation vorhanden.</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; 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; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>														

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, 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 AML (PT, UEs) liegen keine geeigneten Auswertungen vor, siehe Abschnitt I 3.2.1.

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.

### **Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit**

Unabhängig von den beim Verzerrungspotenzial beschriebenen Aspekten ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse aufgrund der in Abschnitt I 3.1.2 beschriebenen Unsicherheiten, ob für alle Patienten der Studienpopulation eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert war, 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.

### **I 3.2.3 Ergebnisse**

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Niraparib/Abirateronacetat +P mit Placebo + Abirateronacetat +P bei Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

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

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Niraparib + Abiratero nacetat + P		Placebo + Abirateronacetat + P		Niraparib + Abirateronacetat + P vs. Placebo + Abirateronacetat + 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 (%)	
<b>MAGNITUDE</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben	92	35,9 [29,2; n. b.] 44 (47,8)	88	28,3 [20,8; 32,4] 58 (65,9)	0,62 [0,42; 0,91]; 0,015
<b>Morbidität</b>					
symptomatische Progression			keine geeigneten Daten <sup>b</sup>		
Auftreten krebsbedingter Morbiditätsereignisse			keine geeigneten Daten <sup>b</sup>		
externe Strahlentherapie bei skelettalen Symptomen			keine geeigneten Daten <sup>b</sup>		
tumorbedingter orthopädisch- chirurgischen Eingriff			keine geeigneten Daten <sup>b</sup>		
Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen			keine geeigneten Daten <sup>b</sup>		
Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe			keine geeigneten Daten <sup>b</sup>		
stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) <sup>c</sup>	92	11,3 [8,3; 20,1] 61 (66,3)	88	8,4 [6,4; 13,0] 65 (73,9)	0,75 [0,52; 1,07]; 0,110 <sup>d</sup>
Schmerzintensität (BPI-SF Items 3– 6) (ergänzend dargestellt) <sup>c</sup>	92	16,6 [12,8; 33,2] 46 (50)	88	14,9 [9,2; 18,5] 50 (56,8)	0,66 [0,44; 0,99]; 0,044 <sup>d</sup>
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g) <sup>c</sup>	92	22,1 [16,6; 35,1] 41 (44,6)	88	22,1 [13,0; 30,4] 44 (50)	0,79 [0,52; 1,21]; 0,283 <sup>d</sup>
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) <sup>e</sup>	92	18,4 [8,3; 35,1] 45 (48,9)	88	14,1 [6,0; 16,9] 51 (58,0)	0,85 [0,57; 1,27]; 0,417 <sup>d</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
FACT-P					
Gesamtscore <sup>f</sup>	92	22,1 [14,8; 33,2] 35 (38,0)	88	16,5 [11,1; 17,5] 41 (46,6)	0,64 [0,41; 1,01]; 0,056 <sup>d</sup>

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Niraparib + Abiratero nacetat + P		Placebo + Abirateronacetat + P		Niraparib + Abirateronacetat + P vs. Placebo + Abirateronacetat + 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 (%)	
körperliches Wohlbefinden <sup>g</sup>	92	3,8 [2,8; 7,5] 50 (54,3)	88	12,8 [6,0; 16,6] 47 (53,4)	1,29 [0,87; 1,93]
soziales / familiäres Wohlbefinden <sup>g</sup>	92	4,7 [2,8; 14,8] 34 (37,0)	88	4,2 [2,8; 10,9] 34 (38,6)	0,94 [0,58; 1,53]
emotionales Wohlbefinden <sup>h</sup>	92	4,8 [2,8; 7,5] 47 (51,1)	88	5,1 [2,8; 9,3] 45 (51,1)	0,90 [0,60; 1,36]
funktionales Wohlbefinden <sup>g</sup>	92	3,8 [2,8; 7,4] 47 (51,1)	88	4,9 [2,8; 7,5] 52 (59,1)	0,82 [0,55; 1,22]
prostatakarzinomspezifische Subskala <sup>i</sup>	92	21,4 [10,6; 26,8] 43 (46,7)	88	16,5 [13,0; 18,5] 44 (50,0)	0,86 [0,56; 1,31]
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	92	0,5 [0,3; 0,5] 92 (100,0)	88	0,6 [0,5; 1,4] 87 (98,9)	–
SUEs	92	30,1 [21,7; n. b.] 39 (42,4)	88	33,4 [21,5; n. b.] 26 (29,5)	1,19 [0,72; 1,96]; 0,494 <sup>d</sup>
schwere UEs <sup>j</sup>	92	4,5 [2,7; 12,4] 65 (70,7)	88	10,3 [5,9; 16,7] 53 (60,2)	1,22 [0,85; 1,76]; 0,281 <sup>d</sup>
Abbruch wegen UEs <sup>k</sup>	92	n. e. [38,2; n. b.] 15 (16,3)	88	n. e. 7 (8,0)	1,69 [0,68; 4,18]; 0,256 <sup>d</sup>
MDS (SMQ, UEs) <sup>l</sup>	92	n. e. 0 (0)	88	n. e. 0 (0)	–
AML (PT, UEs) <sup>m</sup>	92	k. A.	88	k. A.	k. A.
Anämie (PT, schwere UEs) <sup>j</sup>	92	n. e. [34,3; n. b.] 25 (27,2)	88	n. e. 7 (8,0)	3,77 [1,63; 8,72]; 0,002 <sup>d</sup>

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Niraparib + Abiratero nacetat + P		Placebo + Abirateronacetat + P		Niraparib + Abirateronacetat + P vs. Placebo + Abirateronacetat + 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 (%)	
<p>a. Falls nicht anders angegeben: HR, 95 %-KI berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test</p> <p>b. zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>c. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme um <math>\geq 1,5</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 10).</p> <p>d. HR, 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell</p> <p>e. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme um <math>\geq 15</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0-100).</p> <p>f. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme um <math>\geq 23,4</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0-156).</p> <p>g. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme um <math>\geq 4,2</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0-28).</p> <p>h. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme um <math>\geq 3,6</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0-24).</p> <p>i. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme um <math>\geq 7,2</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0-48).</p> <p>j. operationalisiert als CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></p> <p>k. vorzeitiges Absetzen mindestens einer Therapiekomponente</p> <p>l. vom pU definiertes UESI; gemäß Modul 4 A liegen keine Angaben zur relevanten Teilpopulation vor, allerdings liegen laut Angaben in Modul 5 für alle Patienten mit BRCA Mutation in Kohorte 1 keine Ereignisse vor</p> <p>m. Keine Angaben zur relevanten Teilpopulation vorhanden; laut Angaben in Modul 5 wurde 1 Ereignis im Vergleichsarm bei Patienten mit BRCA Mutation in Kohorte 1 beobachtet</p> <p>AML: akute myeloische Leukämie; BPI-SF: Brief Pain Inventory-short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse EventsFACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MDS: myelodysplastisches Syndrom; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; P: Prednison oder Prednisolon; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; 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 (zur Begründung siehe I 3.2.2).



## **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 (siehe Abschnitt I 3.2.4). 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 (zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1). 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. Für den ergänzend dargestellten Endpunkt (BPI-SF Item 3–6) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Der Effekt ist jedoch unter der Annahme, dass der Endpunkt der nicht schweren / nicht schwerwiegenden Endpunktkategorie zuzuordnen ist (es liegen keine Informationen vor, die eine Einordnung als schwerwiegend / schwer erlauben), nicht mehr als geringfügig. Insgesamt 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**

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

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 $\geq 3$ ), Abbruch wegen UEs**

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) 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.

#### **Spezifische UEs**

##### *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.

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

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die folgenden Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre /  $\geq 65$  Jahre bis < 75 /  $\geq 75$ )
- vorherige taxanhaltige Chemotherapie (ja / nein)

In der vorliegenden Nutzenbewertung ist die Betrachtung des Subgruppenmerkmals vorherige taxanhaltige Chemotherapie folgendermaßen begründet. Niraparib/Abirateronacetat + P ist für Patienten zugelassen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. Die Patienten der relevanten Teilpopulation lassen sich hinsichtlich der klinischen Indikation einer Chemotherapie in zwei Gruppen unterteilen. Zum einen in die Gruppe der Patienten, für die eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist (insbesondere asymptomatische oder mild symptomatische Patienten) und zum anderen in die Gruppe der Patienten, für die eine Chemotherapie nicht indiziert ist, weil sie z. B. bereits eine Chemotherapie in einem anderen Krankheitsstadium erhalten haben. Es ist anzunehmen, dass letztere bereits in einem früheren Stadium des Prostatakarzinoms eine höhere Krankheitslast hatten, was zur klinischen Indikation der Chemotherapie geführt hatte [10]. Da darüber hinaus gemäß des Zuschnitts der relevanten Teilpopulation durch den pU ausschließlich in der Gruppe mit vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie Patienten mit viszeralen Metastasen eingeschlossen sind, wird für die vorliegende Nutzenbewertung als Subgruppenmerkmal die vorherige taxanhaltige Chemotherapie (ja / nein) berücksichtigt.

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.

Tabelle 16 fasst die Subgruppenergebnisse zum Vergleich von Niraparib + Abirateronacetat + P vs. Placebo + Abirateronacetat + P bei Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, zusammen.

Tabelle 16: Subgruppen (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Niraparib + Abirateronacetat + P vs. Placebo + Abirateronacetat + P

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Niraparib + Abirateron- acetat + P		Placebo + Abirateronacetat + P		Niraparib + Abirateronacetat + P vs. Placebo + Abirateronacetat + P	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>MAGNITUDE</b>						
<b>Gesamtüberleben</b>						
vorherige taxanhaltige Chemotherapie						
ja	26	25,4 [14,9; 41,9] 18 (69,2)	27 <sup>c</sup>	31,3 [20,2; n. b.] 15 (55,6)	1,19 [0,59; 2,41]	0,625
nein	66	n. e. [30,4; n. b.] 26 (39,4)	61	28,3 [19,5; 33,0] 43 (70,5)	0,46 [0,28; 0,75]	0,001
Gesamt					Interaktion:	0,029
a. HR und 95 %-KI berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell						
b. p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test.						
c. Diskrepanz zu den Angaben zu den Patientencharakteristika in Modul 4 A (vgl. auch Tabelle 9), gemäß derer 29 Patienten eine vorherige taxanhaltige Chemotherapie erhalten haben.						
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; P: Prednison oder Prednisolon; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

## Mortalität

### **Gesamtüberleben**

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

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

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die

Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [14].

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

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

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

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

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Niraparib + Abirateronacetat + P vs. Placebo + Abirateronacetat + P Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer</b>		
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben		
vorherige taxanhaltige Chemotherapie		
ja	25,4 vs. 31,3 HR: 1,19 [0,59; 2,41]; p = 0,625	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
nein	n. e. vs. 28,3 HR: 0,46 [0,28; 0,75]; p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität KI <sub>o</sub> < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
<b>Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer</b>		
<b>Morbidität</b>		
symptomatische Progression	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3, Zeit bis zur 1. Verschlechterung)	11,3 vs. 8,4 HR: 0,75 [0,52; 1,07]; p = 0,110	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g, Zeit bis zur 1. Verschlechterung)	22,1 vs. 22,1 HR: 0,79 [0,52; 1,21]; p = 0,283	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Zeit bis zur 1. Verschlechterung)	18,4 vs. 14,1 HR: 0,85 [0,57; 1,27]; p = 0,417	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
FACT-P Gesamtscore (Zeit bis zur 1. Verschlechterung)	22,1 vs. 16,5 HR: 0,64 [0,41; 1,01]; p = 0,056	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	30,1 vs. 33,4 HR: 1,19 [0,72; 1,96]; p = 0,494	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

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

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Niraparib + Abirateronacetat + P vs. Placebo + Abirateronacetat + P Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
schwere UEs	4,5 vs. 10,3 HR: 1,22 [0,85; 1,76] p = 0,281	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR: 1,69 [0,68; 4,18]; p = 0,256	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
MDS (UE)	n. e. vs. n. e. HR: - <sup>c</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
AML (UE)	k. A. <sup>d</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Anämie (schweres UE)	n. e. vs. n. e. HR: 3,77 [1,63; 8,72]; HR: 0,27 [0,11; 0,61] <sup>e</sup> ; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,75; Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt            b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)            c. gemäß Modul 4 A liegen keine Angaben zur relevanten Teilpopulation vor, allerdings liegen laut Angaben in Modul 5 für alle Patienten mit BRCA Mutation in Kohorte 1 keine Ereignisse vor            d. Keine Angaben zur relevanten Teilpopulation vorhanden; laut Angaben in Modul 5 wurde 1 Ereignis im Vergleichsarm bei Patienten mit BRCA Mutation in Kohorte 1 beobachtet            e. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>AML: Akute Myeloische Leukämie; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MDS: Myelodysplastisches Syndrom; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

### I 3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

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

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Niraparib/Abirateronacetat + P im Vergleich zu Abirateronacetat + P

Positive Effekte	Negative Effekte
<b>Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer</b>	
Mortalität ■ Gesamtüberleben ▫ vorherige taxanhaltige Chemotherapie (nein): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich	
<b>Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer</b>	
	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ■ Anämie (schweres UE): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
UE: unerwünschtes Ereignis	

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.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf der Studie MAGNITUDE für Fragestellung 1 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Niraparib/Abirateronacetat + P gegenüber Abirateronacetat + P ableitet.

## **I 4 Fragestellung 2: Erwachsene mit vorbehandeltem mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist**

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

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Niraparib + Abirateronacetat (Stand zum 25.10.2023)
- bibliografische Recherche zu Niraparib + Abirateronacetat (letzte Suche am 19.09.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Niraparib + Abirateronacetat (letzte Suche am 21.09.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Niraparib + Abirateronacetat (letzte Suche am 21.09.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Niraparib + Abirateronacetat (letzte Suche am 24.11.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine RCT zum direkten Vergleich von Niraparib + Abirateronacetat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

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

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

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

Der pU legt in seinem Dossier für Patienten mit vorbehandeltem mCRPC 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.

Diese Einschätzung entspricht der des pU, der für Fragestellung 2 keinen Zusatznutzen ableitet.

## I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

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

Tabelle 19: Niraparib/Abirateronacetat + P – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

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

Tabelle 19: Niraparib/Abirateronacetat + P – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige 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 <b>fett</b> 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 <math>\leq 3</math> (mild- bzw. asymptomatisch) eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten mit einem ECOG-PS <math>\geq 2</math> bzw. auf zu Studienbeginn symptomatische Patienten (BPI-SF Item 3 <math>&gt; 3</math>) 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.

## I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Janssen Research & Development. Final Clinical Study Report - A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Niraparib in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone for Treatment of Subjects With Metastatic Prostate Cancer - MAGNITUDE - Protocol 64091742PCR3001; Phase 3 - JNJ-64091742 (niraparib). 2023.
3. Janssen-Cilag. Zusatzanalysen Niraparib-Abirateron. 2023.
4. Janssen Research & Development. A Study of Niraparib in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone for Treatment of Participants With Metastatic Prostate Cancer (MAGNITUDE) [online]. 2024 [Zugriff: 25.01.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03748641>.
5. Janssen-Cilag International. EU-CTR; A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Niraparib in Combination with Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone for Treatment of Subjects [online]. 2017 [Zugriff: 10.07.2023]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-003364-12/DE>.
6. Chi KN, Rathkopf D, Smith MR et al. Niraparib and abiraterone acetate for metastatic castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol 2023; 41(18): 3339-3351.
7. Janssen. Akeega 50 mg/500 mg Filmtabletten; Akeega 100 mg/500 mg Filmtabletten [online]. 2023 [Zugriff: 12.01.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
8. Janssen-Cilag International. Fachinformation ZYTIGA 500 mg Filmtabletten; Stand: Juni 2022. 2022.
9. Ema. European Medicines Agency; Assessment report Akeega; International non-proprietary name: niraparib / abiraterone acetate [online]. 2023 [Zugriff: 30.10.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/akeega-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/akeega-epar-public-assessment-report_en.pdf).
10. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Prostatakarzinom; Langversion 6.2, 2021; AWMF Registernummer: 043/022OL [online]. 2021 [Zugriff: 19.07.2023]. URL: [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).
11. Docxcellence. Epidemiologische Kennzahlen von ausgewählten Patienten mit Prostatakarzinom; Datenbestand: 30.04.2022; Auswertung vom 10.2023. 2023.

12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Apalutamid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a19-09\\_apalutamid\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a19-09_apalutamid_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).

13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Apalutamid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a20-36\\_apalutamid\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a20-36_apalutamid_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).

14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-7-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf).

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

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

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
((niraparib OR MK-4827) AND (abiraterone OR CB-7630)) OR CJN-J67652001

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

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

<b>Suchstrategie</b>
((niraparib* OR MK-4827 OR MK4827 OR (MK 4827)) AND (abirateron* OR CB-7630 OR CB7630 OR (CB 7630))) OR CJN-J67652001 OR CJNJ67652001 OR (CJN J67652001)

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

Anbieter: *World Health Organization*

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

<b>Suchstrategie</b>
((niraparib OR MK-4827 OR MK4827 OR MK 4827) AND (abiraterone OR CB-7630 OR CB7630 OR CB 7630)) OR CJN-J67652001 OR CJNJ67652001 OR CJN J67652001

### I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

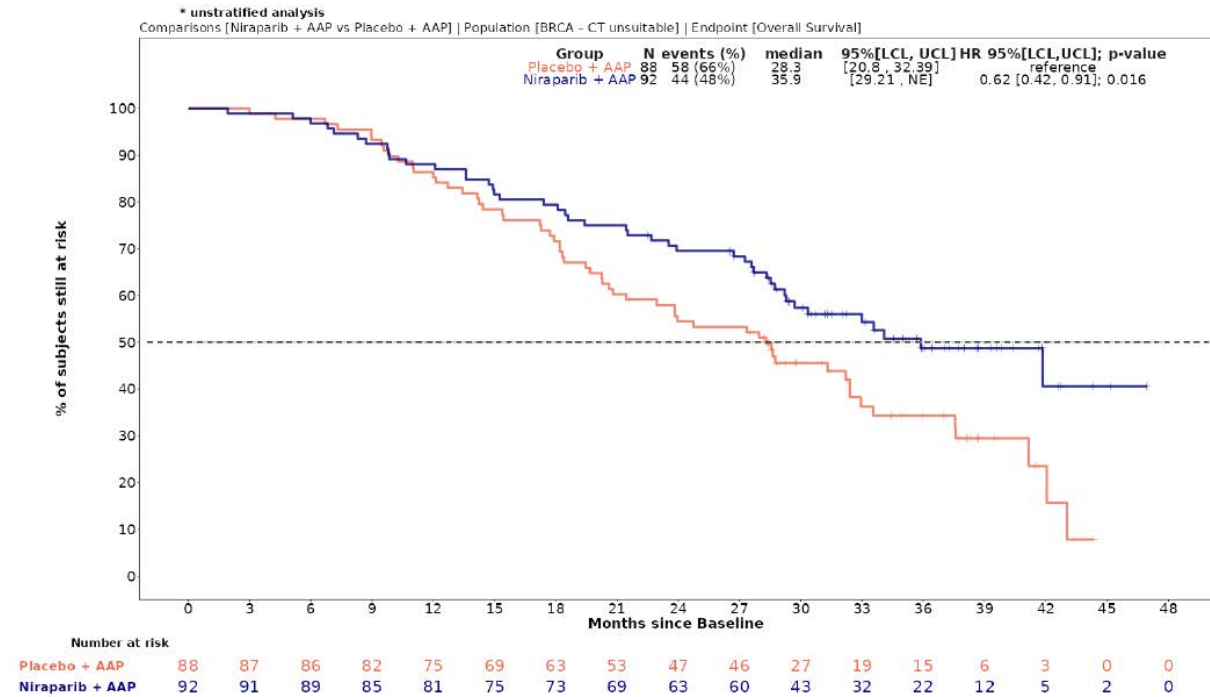


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben

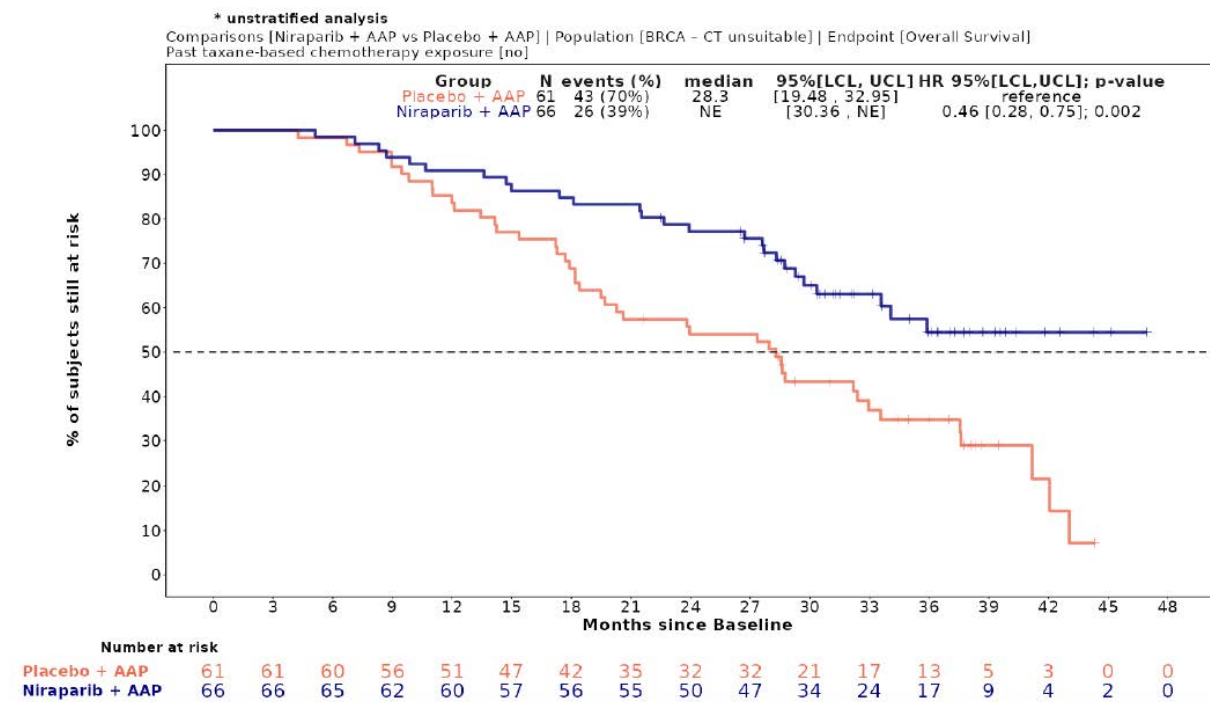


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben bei Patienten ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie



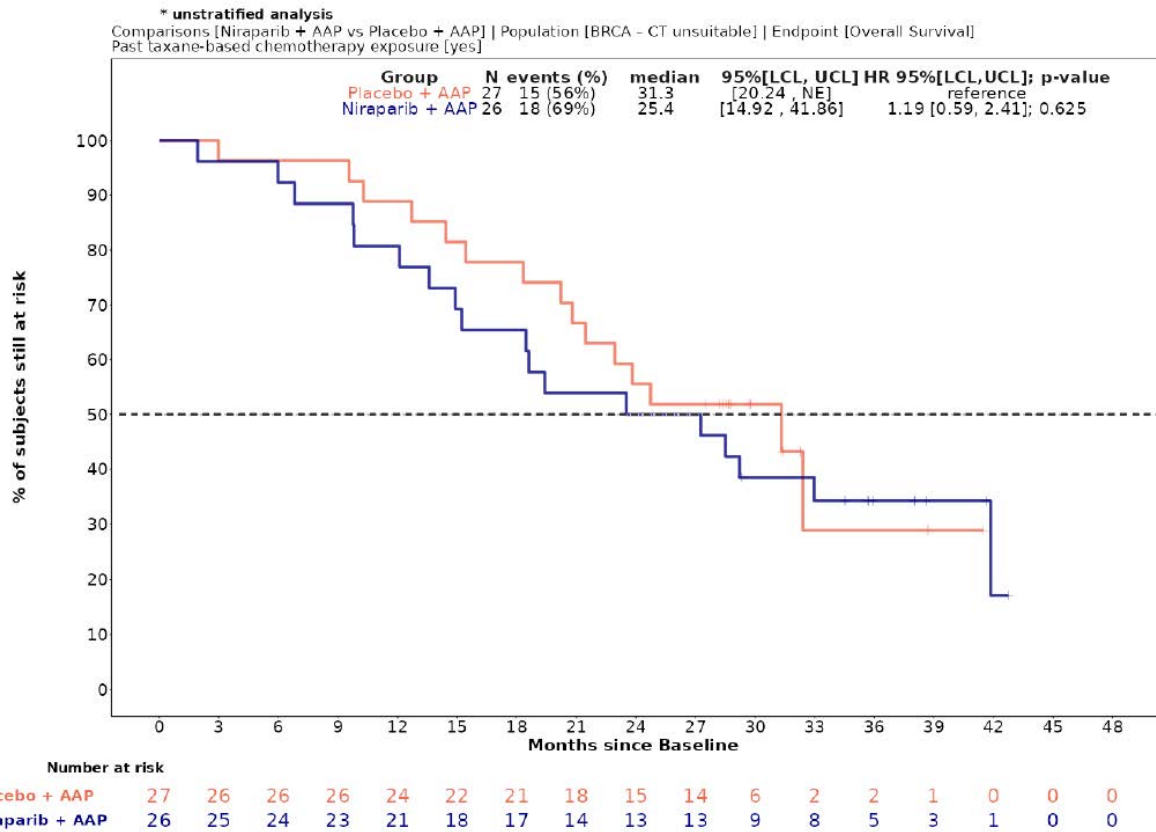


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben bei Patienten mit vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie

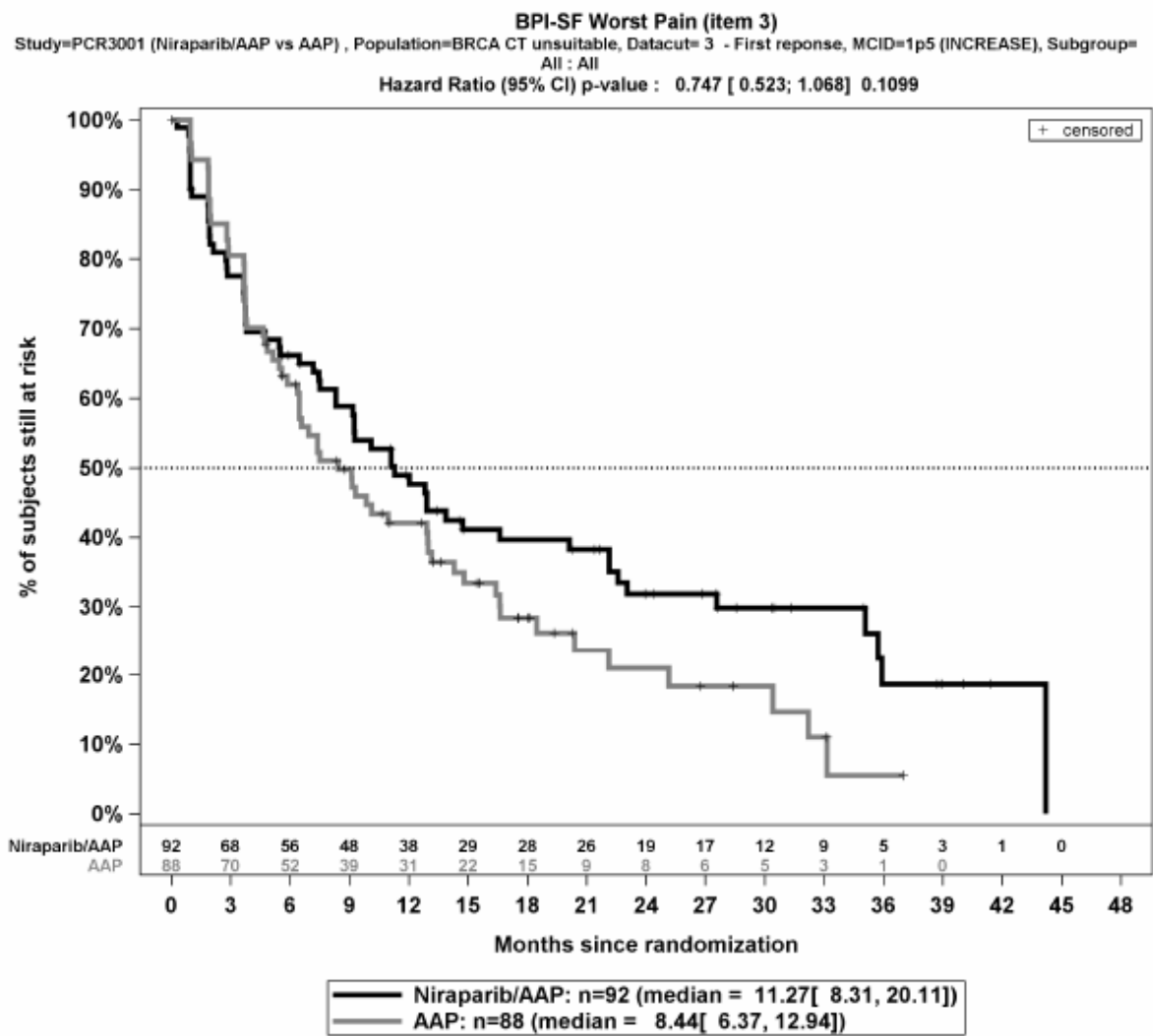


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) – erste Verschlechterung um  $\geq 1,5$  Punkte

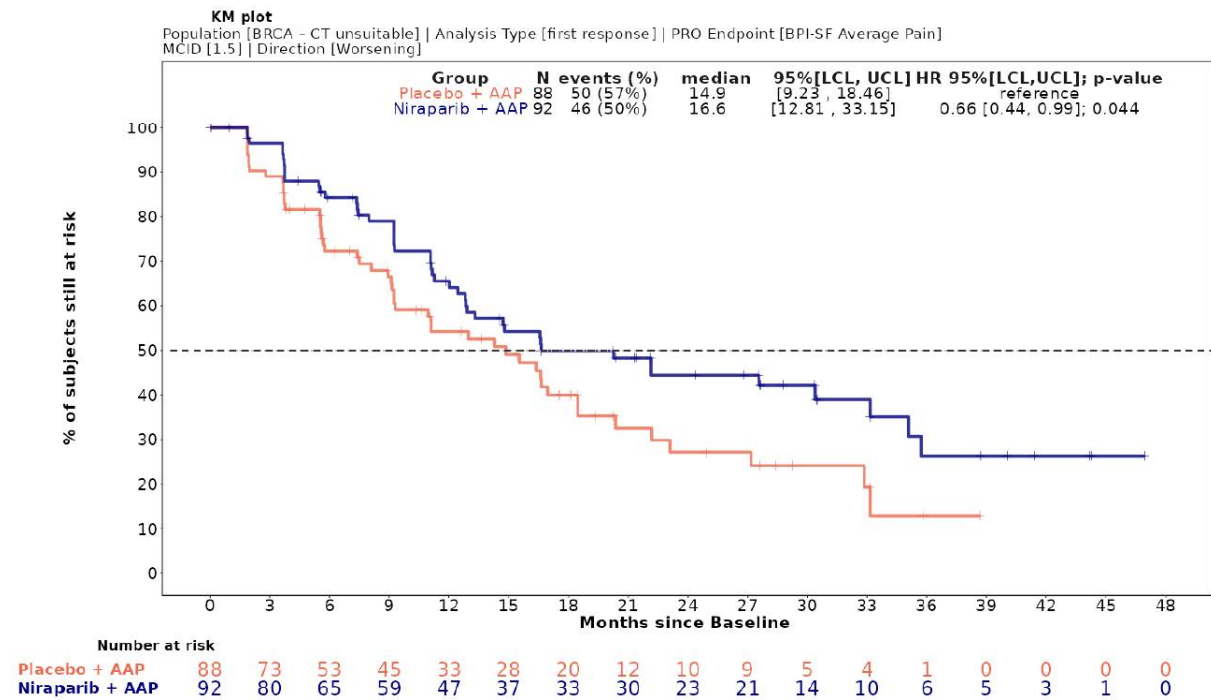


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzintensität (BPI-SF Items 3–6) (ergänzende Darstellung) – erste Verschlechterung um  $\geq 1,5$  Punkte

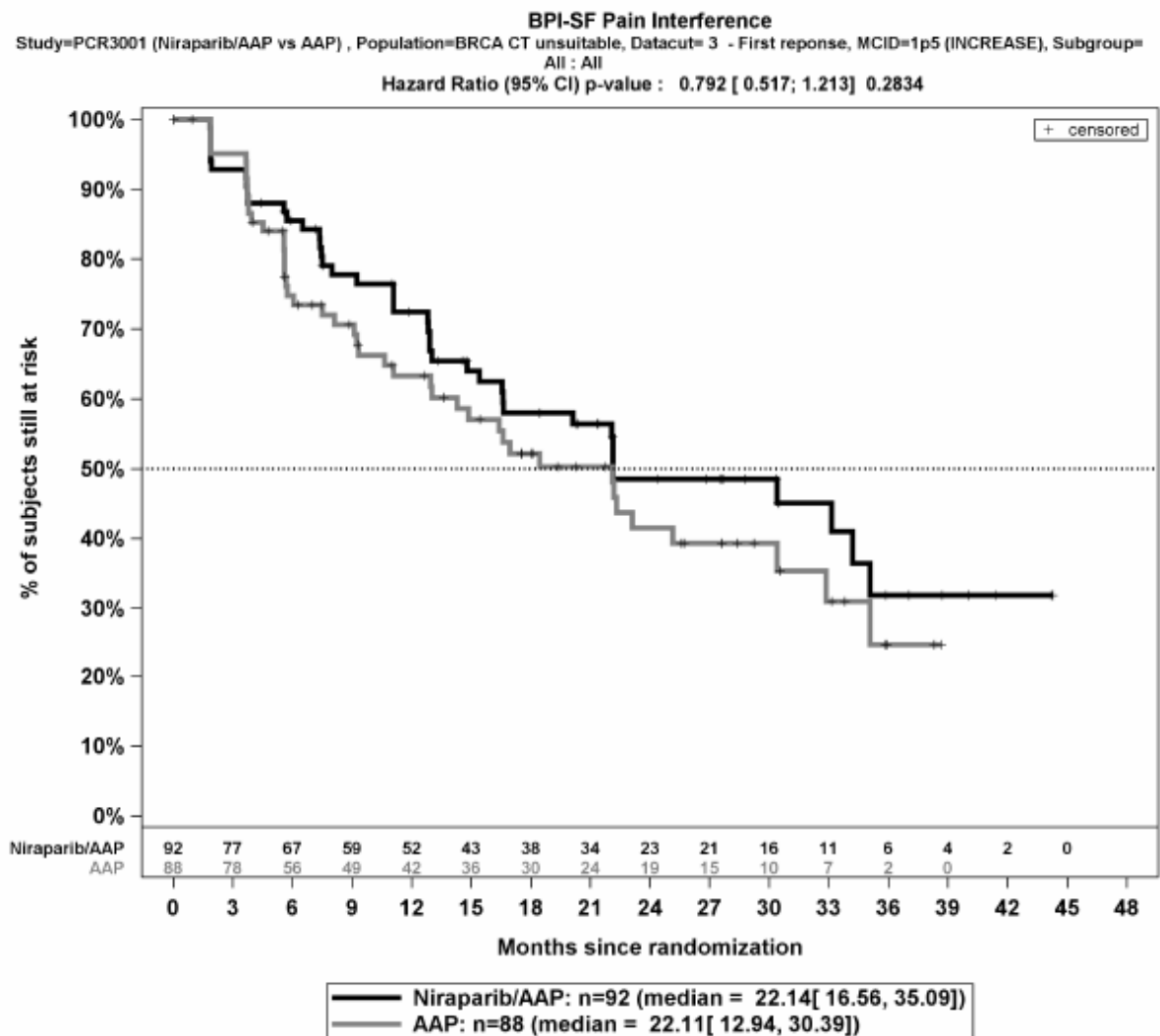


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g) – erste Verschlechterung um  $\geq 1,5$  Punkte

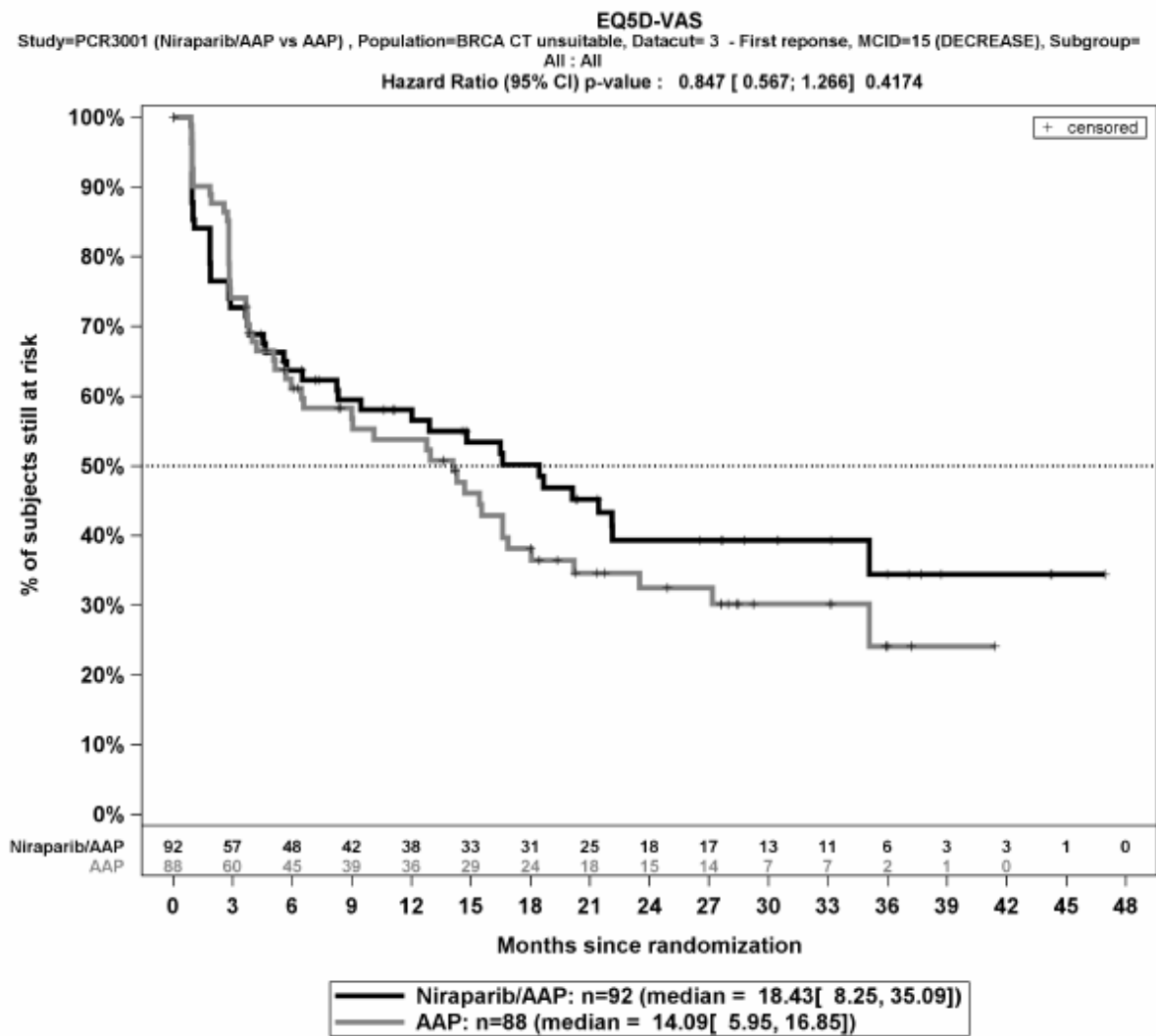


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der EQ-5D- VAS – erste Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte

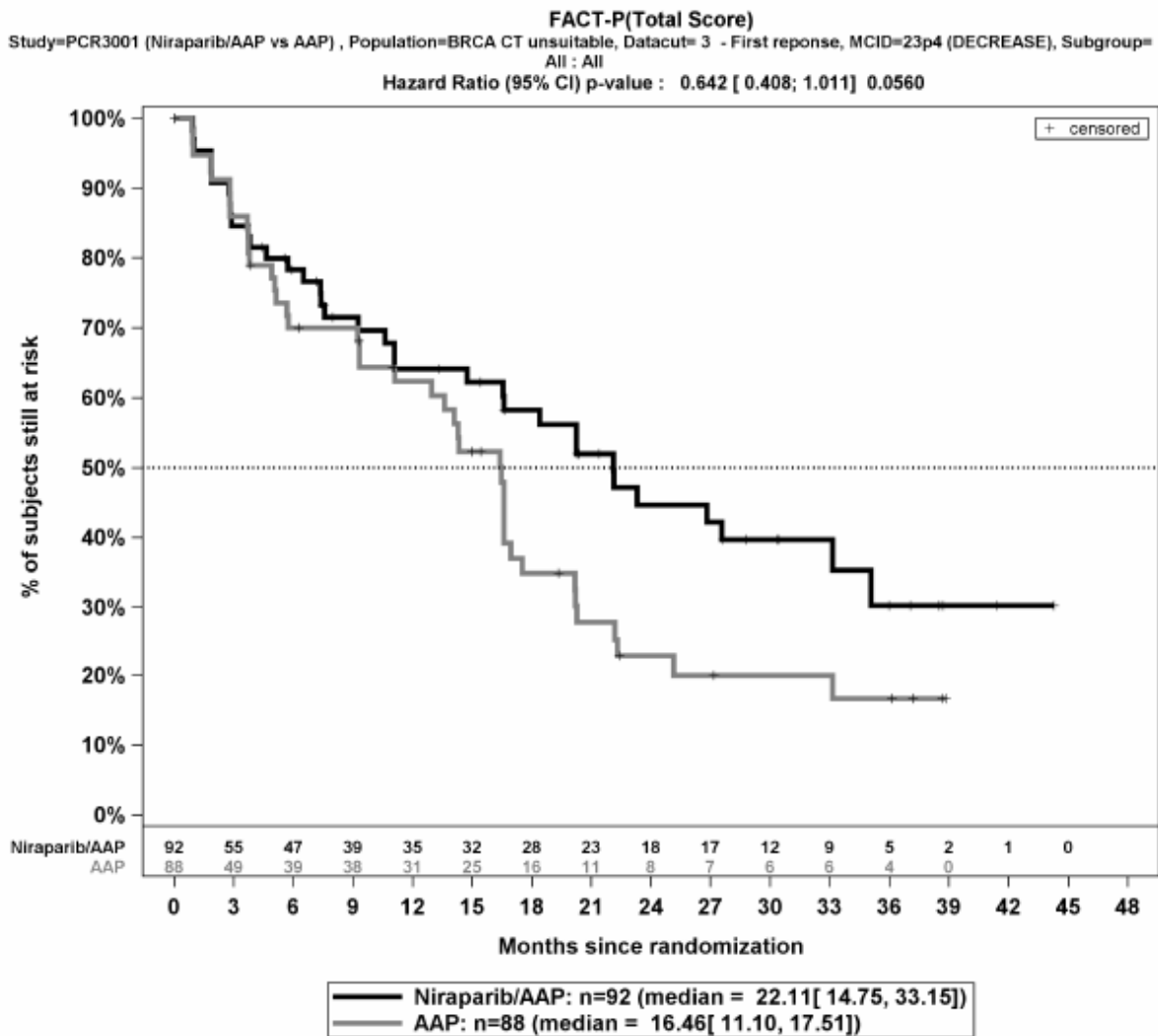


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des FACT-P- Gesamtscores – erste Verschlechterung um  $\geq 23,4$  Punkte

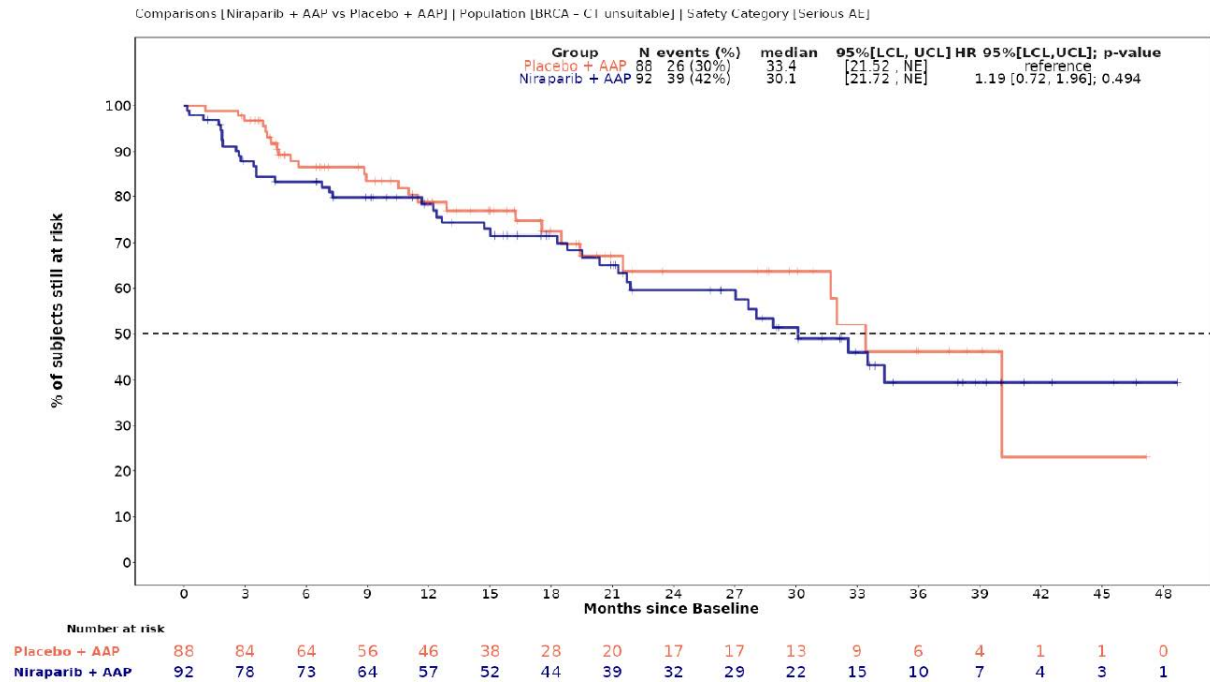


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtrate SUEs

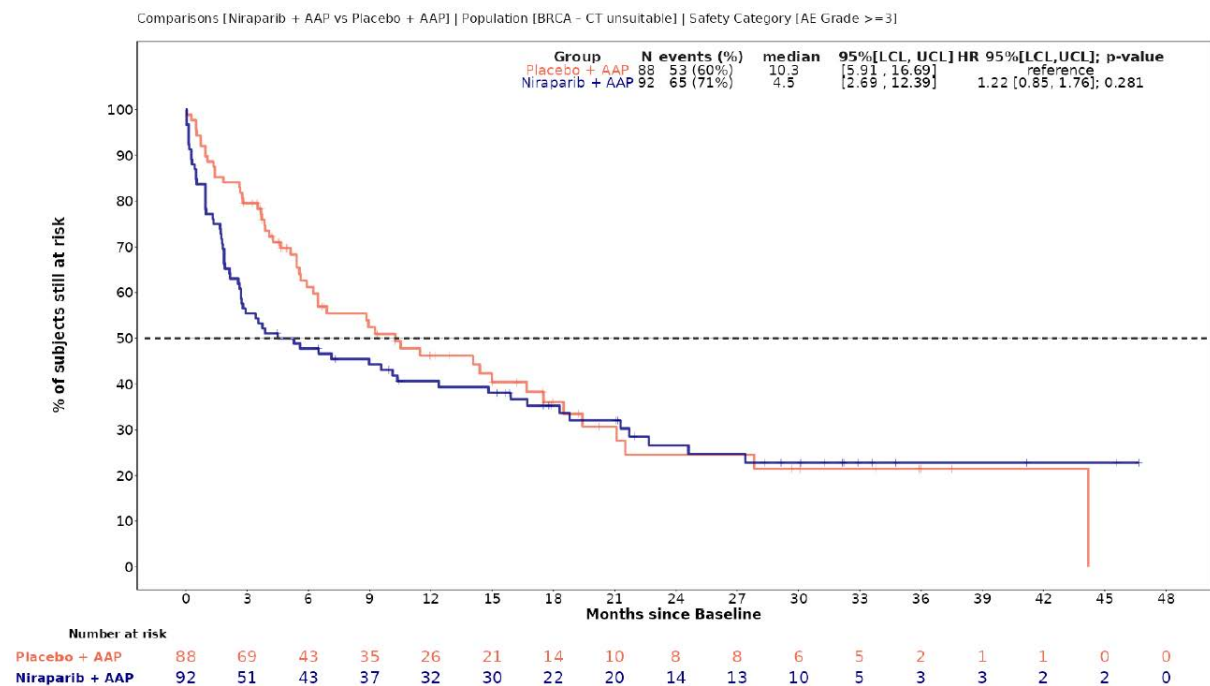


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtrate Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

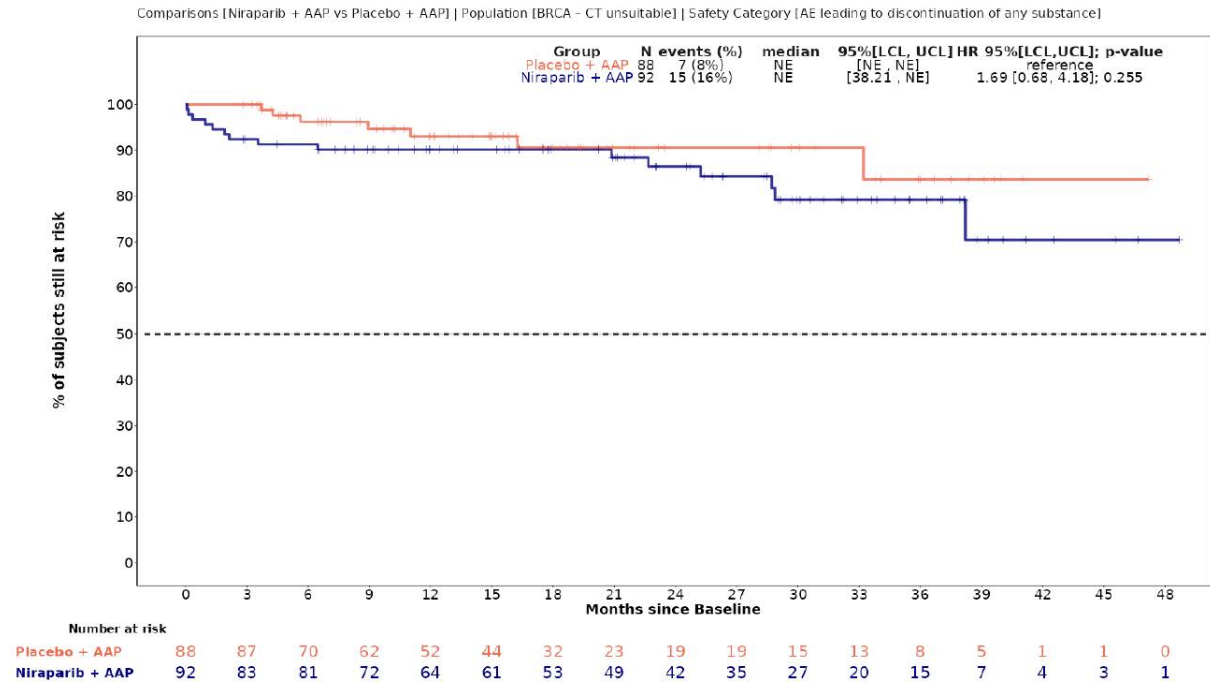


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (mind. eine Therapiekomponente)

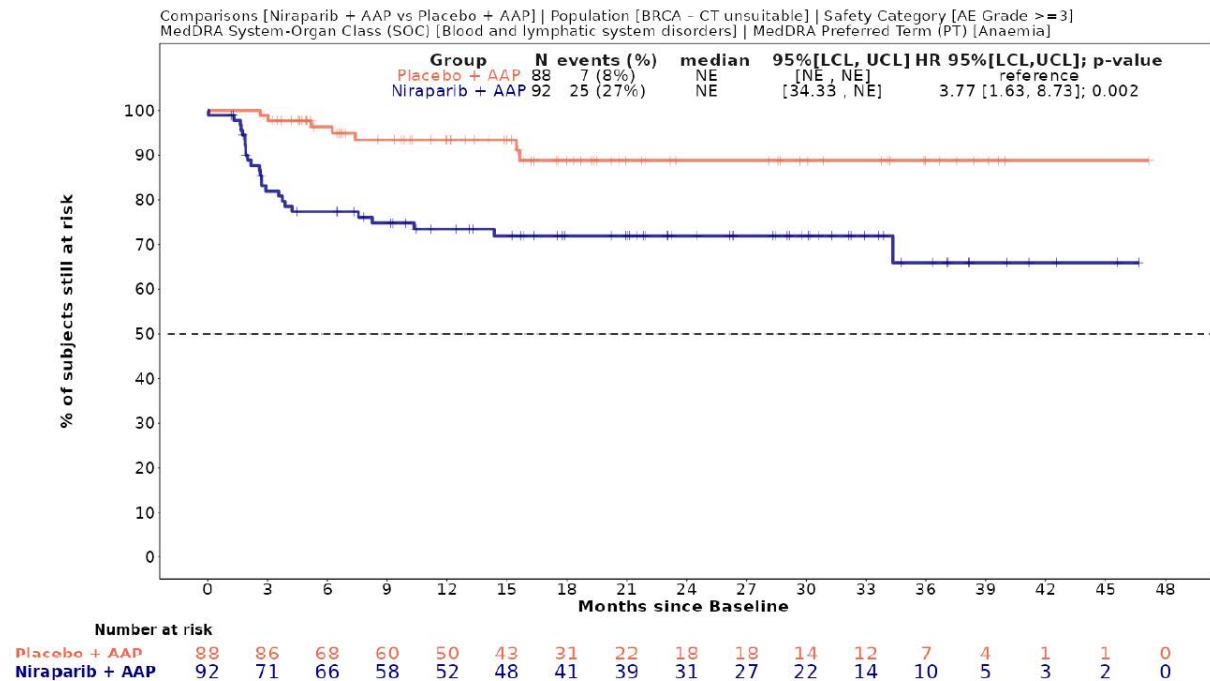


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Anämie (PT, schwere UE)



## I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

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

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

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

Tabelle 20: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Niraparib + Abirateronacetat + P vs. Placebo + Abirateronacetat + P (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Niraparib + Abirateronacetat + P N = 92	Placebo + Abirateronacetat + P N = 88
<b>MAGNITUDE</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	92 (100,0)	87 (98,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	65 (70,7)	47 (53,4)
Obstipation	35 (38,0)	19 (21,6)
Übelkeit	31 (33,7)	20 (22,7)
Erbrechen	14 (15,2)	6 (6,8)
Abdominalschmerz	5 (5,4)	10 (11,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	58 (63,0)	43 (48,9)
Ermüdung	27 (29,3)	20 (22,7)
Asthenie	20 (21,7)	12 (13,6)
Ödem peripher	13 (14,1)	7 (8,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	53 (57,6)	28 (31,8)
Anämie	42 (45,7)	22 (25,0)
Thrombozytopenie	24 (26,1)	9 (10,2)
Neutropenie	13 (14,1)	5 (5,7)
Lymphopenie	10 (10,9)	2 (2,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	50 (54,3)	44 (50,0)
Arthralgie	19 (20,7)	11 (12,5)
Rückenschmerzen	19 (20,7)	22 (25,0)
Knochenschmerzen	10 (10,9)	11 (12,5)
Schmerz in einer Extremität	5 (5,4)	9 (10,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	47 (51,1)	36 (40,9)
Hyperglykämie	16 (17,4)	10 (11,4)
Appetit vermindert	15 (16,3)	6 (6,8)
Hypokaliämie	12 (13,0)	9 (10,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	43 (46,7)	35 (39,8)
Harnwegsinfektion	12 (13,0)	8 (9,1)
COVID-19	11 (12,0)	9 (10,2)
Gefäßerkrankungen	43 (46,7)	32 (36,4)
Hypertonie	35 (38,0)	23 (26,1)

Tabelle 20: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Niraparib + Abirateronacetat + P vs. Placebo + Abirateronacetat + P (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Niraparib + Abirateronacetat + P N = 92	Placebo + Abirateronacetat + P N = 88
Untersuchungen	34 (37,0)	34 (38,6)
Gewicht erniedrigt	12 (13,0)	4 (4,5)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	10 (10,9)	10 (11,4)
Alaninaminotransferase erhöht	4 (4,3)	9 (10,2)
Erkrankungen des Nervensystems	34 (37,0)	30 (34,1)
Kopfschmerz	13 (14,1)	9 (10,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	30 (32,6)	20 (22,7)
Husten	12 (13,0)	5 (5,7)
Dyspnoe	12 (13,0)	7 (8,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	23 (25,0)	21 (23,9)
Sturz	11 (12,0)	11 (12,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	22 (23,9)	24 (27,3)
Psychiatrische Erkrankungen	20 (21,7)	10 (11,4)
Schlaflosigkeit	11 (12,0)	4 (4,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	19 (20,7)	12 (13,6)
Herzerkrankungen	15 (16,3)	8 (9,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	10 (10,9)	1 (1,1)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	10 (10,9)	5 (5,7)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; P: Prednison oder Prednisolon; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

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

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Niraparib + Abirateronacetat + P N = 92	Placebo + Abirateronacetat + P N = 88
<b>MAGNITUDE</b>		
<b>Gesamtrate SUEs</b>	39 (42,4)	26 (29,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	13 (14,1)	11 (12,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	8 (8,7)	1 (1,1)
Anämie	6 (6,5)	1 (1,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (5,4)	2 (2,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (4,3)	5 (5,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (4,3)	6 (6,8)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; P: Prednison oder Prednisolon; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

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

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Niraparib + Abirateronacetat + P N = 92	Placebo + Abirateronacetat + P N = 88
<b>MAGNITUDE</b>		
<b>Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</b>	65 (70,7)	53 (60,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	29 (31,5)	8 (9,1)
Anämie	25 (27,2)	7 (8,0)
Thrombozytopenie	9 (9,8)	2 (2,3)
Lymphopenie	5 (5,4)	2 (2,3)
Neutropenie	5 (5,4)	1 (1,1)
Gefäßkrankungen	19 (20,7)	18 (20,5)
Hypertonie	17 (18,5)	16 (18,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	18 (19,6)	12 (13,6)
Untersuchungen	9 (9,8)	13 (14,8)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	5 (5,4)	4 (4,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	9 (9,8)	10 (11,4)
Hypokaliämie	4 (4,3)	5 (5,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (8,7)	6 (6,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (7,6)	2 (2,3)
Erkrankungen des Nervensystems	7 (7,6)	5 (5,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	7 (7,6)	7 (8,0)
Herzerkrankungen	5 (5,4)	2 (2,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (5,4)	8 (9,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (3,3)	6 (6,8)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5$ % der Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen		

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

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Niraparib + Abirateronacetat + P N = 92	Placebo + Abirateronacetat + P N = 88
SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>		

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; P: Prednison oder Prednisolon; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 23: Abbruch wegen UEs– RCT, direkter Vergleich: Niraparib + Abirateronacetat + P vs. Placebo + Abirateronacetat + P (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Niraparib + Abirateronacetat + P N = 92	Placebo + Abirateronacetat + P N = 88
<b>MAGNITUDE</b>		
<b>Gesamtrate Abbruch wegen UEs</b>	15 (16,3)	7 (8,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (4,3)	0 (0)
Anämie	4 (4,3)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (4,3)	0 (0)
Asthenie	3 (3,3)	0 (0)
Ermüdung	1 (1,1)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (4,3)	1 (1,1)
COVID-19 Lungenentzündung	2 (2,2)	0 (0)
COVID-19	1 (1,1)	0 (0)
Septischer Schock	1 (1,1)	1 (1,1)
Atemwegsinfektion	0 (0)	1 (1,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (3,3)	0 (0)
Übelkeit	2 (2,2)	0 (0)
Erbrechen	2 (2,2)	0 (0)
Herzerkrankungen	1 (1,1)	1 (1,1)
Akutes Koronarsyndrom	1 (1,1)	0 (0)
Akuter Myokardinfarkt	0 (0)	1 (1,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (1,1)	0 (0)
Leberversagen	1 (1,1)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (1,1)	1 (1,1)
Kognitive Störung	1 (1,1)	0 (0)
Zerebralarteriosklerose	0 (0)	1 (1,1)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (1,1)	0 (0)
Angst	1 (1,1)	0 (0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (1,1)	0 (0)
Beckenschmerz	1 (1,1)	0 (0)
Gefäßkrankungen	1 (1,1)	1 (1,1)
Aortendissektion	1 (1,1)	0 (0)
Kreislaufkollaps	0 (0)	1 (1,1)

Tabelle 23: Abbruch wegen UEs– RCT, direkter Vergleich: Niraparib + Abirateronacetat + P vs. Placebo + Abirateronacetat + P (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Niraparib + Abirateronacetat + P N = 92	Placebo + Abirateronacetat + P N = 88
Untersuchungen	0 (0)	1 (1,1)
Allgemeinzustand nach der Eastern Cooperative Oncology Group verschlechtert	0 (0)	1 (1,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0)	1 (1,1)
Rückenschmerzen	0 (0)	1 (1,1)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0 (0)	1 (1,1)
Akute myeloische Leukämie	0 (0)	1 (1,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0)	1 (1,1)
Harnretention	0 (0)	1 (1,1)
a. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; P: Prednison oder Prednisolon; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		



### I Anhang D Ergänzende Subgruppenanalyse zum Merkmal Brückentherapie mit Abirateronacetat + P

Tabelle 24: Subgruppen (Mortalität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Niraparib + Abirateronacetat + P vs. Placebo + Abirateronacetat + P

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Niraparib + Abirateron- acetat + P		Placebo + Abirateronacetat + P		Niraparib + Abirateron-acetat + P vs. Placebo + Abirateron + P	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>MAGNITUDE</b>						
<b>Gesamtüberleben</b>						
<i>Brückentherapie mit Abirateronacetat + P</i>						
<i>ja</i>	23	29,3 [15,0; n. b.] 14 (60,9)	18	32,4 [24,7; n. b.] 9 (50)	1,60 [0,67; 3,83]	0,285
<i>nein</i>	69	41,9 [29,7; n. b.] 30 (43,5)	70	23,8 [19,5; 32,4] 49 (70,0)	0,47 [0,29; 0,74]	< 0,001
<i>Gesamt</i>					<i>Interaktion:</i>	<i>0,009</i>
a. HR und 95 %-KI berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell b. p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test.  HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; P: Prednison oder Prednisolon; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

## I Anhang E Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität (symptomatische Progression)

Tabelle 25: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich:  
Niraparib + Abirateronacetat + P vs. Placebo + Abirateronacetat + P

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Niraparib + Abirateronacetat + P		Placebo + Abirateronacetat + P		Niraparib + Abirateronacetat + P vs. Placebo + Abirateronacetat + P HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>MAGNITUDE</b>					
<b>Morbidität</b>					
<i>symptomatische Progression</i>	92	<i>n. e.</i> [36,2; <i>n. b.</i> ] 33 (35,9)	88	21,2 [17,3; 28,9] 49 (55,7)	0,51 [0,33; 0,79]; 0,002
<i>Auftreten krebsspezifischer Morbiditätsereignisse</i>	92	<i>n. e.</i> 16 (17,4)	88	<i>n. e.</i> 17 (19,3)	0,81 [0,41; 1,60]; 0,540
<i>externe Strahlentherapie bei skelettalen Symptomen</i>	92	<i>n. e.</i> 12 (13,0)	88	<i>n. e.</i> 18 (20,5)	0,53 [0,25; 1,10]; 0,083
<i>tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriff</i>	92	<i>n. e.</i> 0 (0)	88	<i>n. e.</i> 1 (1,1)	<i>n. b.</i> ; 0,238
<i>Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen</i>	92	<i>n. e.</i> 9 (9,8)	88	<i>n. e.</i> [35,8; <i>n. b.</i> ] 26 (29,5)	0,28 [0,13; 0,59]; < 0,001
<i>Einsatz anderer krebsspezifischer Eingriffe</i>	92	<i>n. e.</i> 5 (5,4)	88	<i>n. e.</i> 6 (6,8)	0,76 [0,23; 2,50]; 0,652
<i>Symptomatische Progression (inkl. der Komponente chronische Opioidgabe)<sup>b</sup></i>	92	<i>n. e.</i> [29, 9; <i>n. b.</i> ] 35 (38,0)	88	18,4 [15,2; 27,5] 54 (61,4)	0,48 [0,31; 0,73]; < 0,001
<i>chronische Opioidgabe</i>	92	<i>n. e.</i> 6 (6,5)	88	<i>n. e.</i> 7 (8,0)	0,72 [0,24; 2,15]; 0,555
<p>a. HR, 95 %-KI berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test</p> <p>b. Sensitivitätsanalyse mit Ergänzung der Komponente Zeit bis zur chronischen Opioidgabe (vom pU definiert als oraler Opioidkonsum über ≥ 3 Wochen; parenteraler Opioidkonsum über ≥ 7 Tage) innerhalb des Endpunktes Zeit bis zur symptomatischen Progression.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; P: Prednison oder Prednisolon; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

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

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

*„Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, Dosierung, Gegenanzeigen, Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen gemäß Fachinformation. Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung von Akeega® 50 mg/500 mg, 100 mg/500 mg Filmtabletten sind der behördlich genehmigten Fachinformation (Stand: April 2023) entnommen.*

*Akeega® wird angewendet mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.*

### **Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte**

*Die Behandlung mit Niraparib und Abirateronacetat plus Prednison oder Prednisolon soll von Fachärzten mit Erfahrung in der medizinischen Behandlung des Prostatakarzinoms eingeleitet und überwacht werden.*

### **Empfohlene Kontrollen**

*Vor Beginn der Therapie muss ein positiver BRCA-Status mit einer validierten Testmethode nachgewiesen werden.*

*Vor Therapiebeginn und regelmäßig während der Therapie: Großes Blutbild, Leberwerte (Serum-Aminotransferase-Spiegel (ALT, AST), Gesamtbilirubin), Blutdruck, bei Diabetikern Blutzucker; wenn angezeigt Flüssigkeitsretention, Kontrolle des Kalium-Spiegels (Hypokaliämie); ferner vor Behandlungsbeginn: Behandlung einer Herzinsuffizienz und Optimierung der Herzfunktion; während der Therapie: Management kardialer Risikofaktoren (einschließlich Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes), Überwachung der Nierenfunktion, Anzeichen von Infektionen, Lungenembolie . Die genaue Beschreibung der Kontrollen vor Beginn und während der Therapie ist in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Fachinformation beschrieben, ebenso wie Anweisungen zum Umgang mit Toxizitäten, zu entsprechenden Maßnahmen wie einer Dosisreduktion, Unterbrechung bzw. einem Abbruch der Therapie.*

*Für das zu bewertende Arzneimittel wurde kein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels) zum EPAR erstellt.*

*Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) gewährleistet ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem, das eine fortlaufende Überwachung der Arzneimittelsicherheit in allen Phasen der klinischen Entwicklung und während der Vermarktung des Arzneimittels sicherstellt. Alle Maßnahmen und Pharmakovigilanzaktivitäten für Akeega sind im EU-Risk-Management-Plan beschrieben.*

### ***Risikomanagement-Plan (RMP) und zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung***

*Der MAH führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.*

*Der Risikomanagementplan von Akeega® 50 mg/500 mg, 100 mg/500 mg Filmtabletten geht auf folgende Risiken näher ein:*

#### *Wichtige identifizierte Risiken:*

- Schwere Hypertonie*

#### *Wichtige potenzielle Risiken:*

- Myelodysplastisches Syndrom (MDS) / akute myeloide Leukämie (AML)*
- sekundäre primär maligne Erkrankungen außer MDS und AML*

#### *Fehlende Informationen:*

- Patienten mit Herzerkrankung, nachgewiesen durch Myokardinfarkt, arterielle und venöse - thrombotische Ereignisse in den letzten sechs Monaten, schwere oder instabile Angina pectoris oder Herzerkrankung der NYHA-Klassen III oder IV oder einer kardialen Ejektionsfraktion von < 50%“*

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

## II Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation.....</b>	<b>II.7</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.11
II 1.3.3 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	II.15
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patienten.....	II.15
II 1.3.5 Anzahl der Patienten – Zusammenfassung .....	II.16
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3, Abschnitt 3.3) .....</b>	<b>II.17</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.18</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.18</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>II.19</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.19</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.20</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.21</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.24</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.25</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.16
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.21

## II **Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.7



## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADT	Androgendeprivationstherapie
BRCA	Breast Cancer Associated Gene (Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin-freisetzendes Hormon
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
mCRPC	metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
NHA	New hormonal Agent (neue hormonelle Substanz)
PSA	prostataspezifisches Antigen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

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

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

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

Der pU stellt das Prostatakarzinom nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Demnach wird Niraparib/Abirateronacetat mit Prednison oder Prednisolon angewendet zur Behandlung von 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.

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

- Erwachsene mit unvorbehandeltem mCRPC<sup>1</sup> (Fragestellung 1) und
- Erwachsene mit vorbehandeltem mCRPC (Fragestellung 2)

Gemäß G-BA können Patienten der Fragestellung 1 bereits eine Vortherapie mittels Docetaxel oder neuartiger hormoneller Substanz in früheren Krankheitsstadien erhalten haben. Patienten der Fragestellung 2 können zusätzlich zur vorherigen Therapie des mCRPC auch bereits eine weitere Vortherapie mittels Docetaxel oder neuartiger hormoneller Substanz in früheren Krankheitsstadien erhalten haben.

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

### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU beschreibt einen hohen, derzeit ungedeckten Bedarf an wirksamen, gut verträglichen und zielgerichteten Therapieoptionen für Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei

---

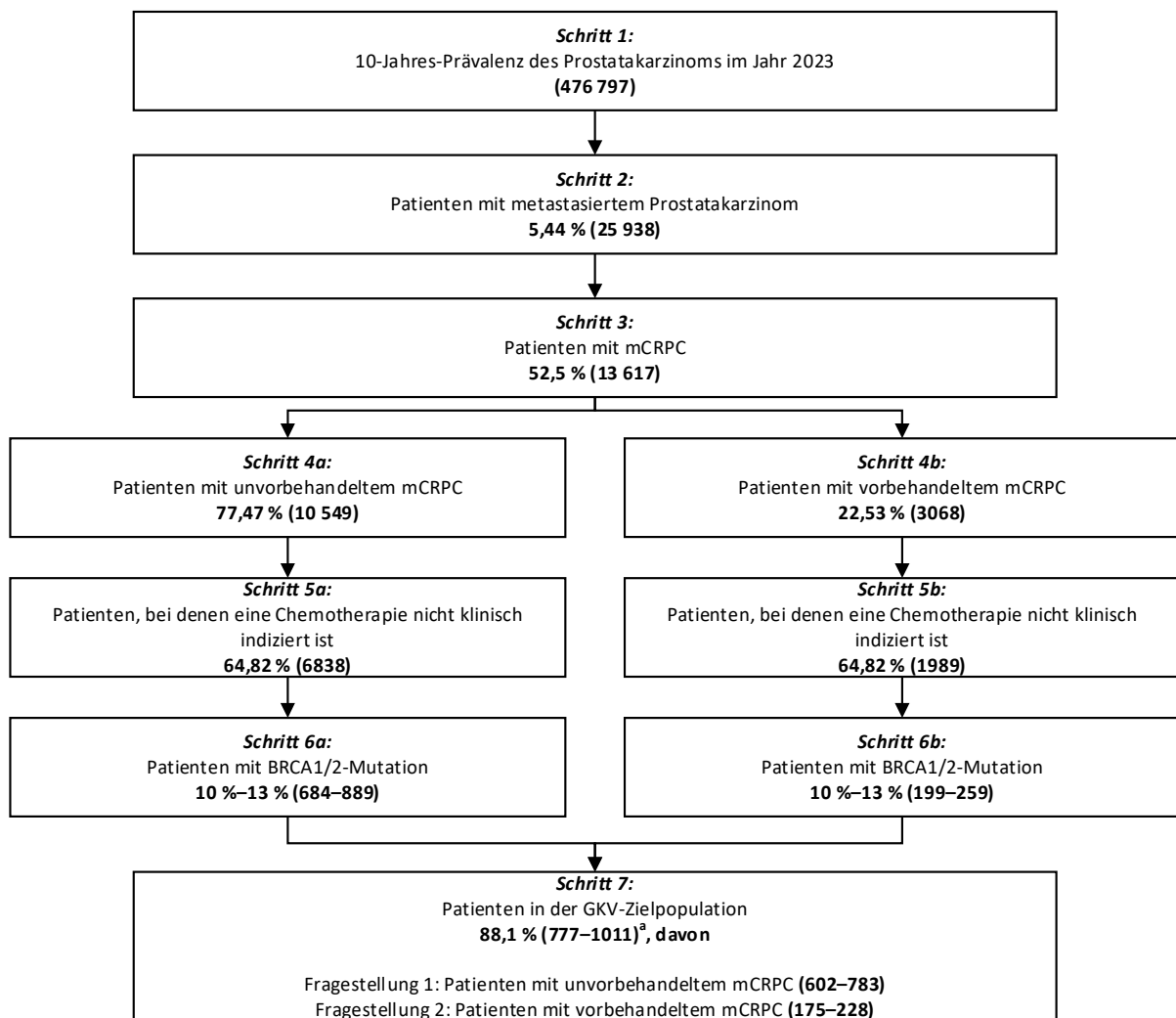
<sup>1</sup> keine vorherige Therapie zur Behandlung des mCRPC

denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. Als Therapieziele benennt er die Verlängerung der Überlebenszeit, die Linderung der Symptomatik sowie eine möglichst wenig durch Nebenwirkungen eingeschränkte Lebensqualität.

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

### II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

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



Angabe der Anzahl der Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; GKV-gesetzliche Krankenversicherung; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

### **Schritt 1: 10-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms im Jahr 2023**

Als Ausgangsbasis veranschlagt der pU die 10-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms für das Jahr 2023. Hierfür zieht er zunächst eine Datenabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) heran. Er entnimmt die rohe Rate für die 10-Jahres-Prävalenz in Höhe von 1154,5 pro 100 000 Männer für das Jahr 2019 [2]. Unter der Annahme von konstant bleibenden Prävalenzraten überträgt der pU diese rohe Rate auf die prognostizierte Bevölkerungszahl im Jahr 2023 in Höhe von 41 299 000 Männern an (Variante G1-L2-W2 der 14. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung: Auswirkung niedriger Geburtenhäufigkeit bei moderater Entwicklung der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) [3]. Auf diese Weise schätzt der pU für das Jahr 2023 eine 10-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms in Höhe von 476 797 Patienten.

### **Datenbasis für die Herleitungsschritte 2 bis 5**

Die Schritte 2 bis 5 basieren auf einer Auswertung des UroCloud-Registers [4]. Dort werden seit 2005 Daten zu urologischen Erkrankungen von mehr als 400 Ärztinnen und Ärzten bzw. Assistenzpersonal aus 40 Zentren dokumentiert. Insgesamt wurden Daten zu ca. 32 000 Patienten mit Prostatakarzinom erfasst. Der Datenstand für die vorliegende Analyse ist der 30.04.2022. Zunächst wurden alle Patienten mit Diagnosecode C61 (Bösartige Neubildung der Prostata) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10), und auswertbarer Dokumentation in die Grundgesamtheit eingeschlossen. Die grundsätzliche Auswertbarkeit wurde über das Vorliegen mindestens 1 Ersterhebungs-, Therapie- oder Kontroll- bzw. Follow-up-Bogens definiert. Ausgeschlossen wurden Patienten mit fehlerhaftem oder unplausiblen Dokumentationsdaten, zeitlich ungenau bestimmtem Tumorstadium oder widersprüchlicher Dokumentation der Tumorstadien. Insgesamt konnten Angaben zu 29 076 Patienten ausgewertet werden.

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

Zur Identifizierung von Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom wurde geprüft, ob über bildgebende Verfahren eine Metastasierung oder anderweitig ein Tumorstadium M1 dokumentiert wurde.

Als zusätzliches Aufgreifkriterium musste die Erkrankung der Patienten entweder als hormonsensitiv und / oder kastrationsresistent dokumentiert worden sein. Kastrationsresistente Fälle wurden identifiziert, wenn

- eine explizite Dokumentation als kastrationsresistent erfolgt ist oder
- ein Anstieg des prostataspezifischen Antigens (PSA) bei 2 oder 3 aufeinanderfolgenden Messungen unter Hormontherapie festgestellt wurde.

Für das 2. Kriterium wurden 3 Messungen betrachtet, wenn diese innerhalb von 6 Monaten erfolgten. Sofern nur 2 Messungen innerhalb von 6 Monaten dokumentiert sind, wurden nur diese 2 herangezogen. Die Messungen mussten in jedem Fall mindestens 1 Woche auseinanderliegen. Wenn vor dem Datum des PSA-Anstiegs ein Testosteronlevel dokumentiert wurde, dann musste dieser  $< 0,5$  ng/ml sein, damit der Patient ab diesem Zeitpunkt als kastrationsresistent definiert wurde.

Hormonsensitive Patienten wurden definiert als Patienten, die nicht kastrationsresistent sind und eine Hormontherapie erhalten haben.

Auf diese Weise wurden 1581 Patienten bzw. 5,44 % aller Prostatakarzinompatienten (29 076) im metastasierten Stadium identifiziert. Diesen Anteil überträgt der pU auf das Ergebnis aus Schritt 1 und berechnet somit eine Anzahl von 25 938 Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom.

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

Von den 1581 im Register identifizierten Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom aus dem vorherigen Schritt wiesen gemäß der Auswertung 830 Patienten eine Kastrationsresistenz der Erkrankung auf (siehe Schritt 2 für die Aufgreifkriterien zur Kastrationsresistenz). Dies entspricht einem Anteilswert in Höhe von 52,5 %, den der pU auf das Ergebnis aus Schritt 2 überträgt. Auf diese Weise berechnet er eine Anzahl von 13 617 Patienten mit mCRPC.

### **Schritte 4a und 4b: Patienten mit unvorbehandeltem mCRPC bzw. mit vorbehandeltem mCRPC**

Anschließend unterteilt der pU die Patientengruppe mit mCRPC in Patienten a) ohne bzw. b) mit vorheriger Therapie des mCRPC. In der Registeranalyse wurden hierfür zunächst Patienten ausgeschlossen, bei denen vor dem Beginn der metastasierten kastrationsresistenten Phase eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einer neuartigen hormonellen Substanz initiiert wurde. Auf diese Weise wurden die 830 Patienten mit mCRPC der Registeranalyse (siehe Schritt 3) auf 643 Patienten (entsprechend 77,47 %) ohne eine solche Vorbehandlung eingegrenzt. Der pU wendet diesen Anteilswert auf das Ergebnis aus Schritt 3 an, um die Anzahl der Patienten zu ermitteln, die noch keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben und berechnet somit eine Anzahl von 10 549 Patienten mit unvorbehandeltem mCRPC (Schritt 4a).

Den Restanteil in Höhe von 22,53 % verwendet der pU um die Anzahl der Patienten zu ermitteln, die bereits eine vorherige Behandlung des mCRPC erhalten haben. Er berechnet auf diese Weise eine Anzahl von 3068 Patienten mit vorbehandeltem mCRPC (Schritt 4b).

### **Schritte 5a und 5b: Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist**

Der pU operationalisiert Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, als solche, die

- bereits eine taxanhaltige Chemotherapie erhalten haben oder
- bisher keine taxanhaltige Chemotherapie erhalten haben und eine milde oder asymptomatische Erkrankung ohne viszerale Metastasen aufweisen.

Der pU argumentiert, dass zum einen bei Patienten, die zuvor eine Chemotherapie erhalten haben, eine (nochmalige) Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist. Zum anderen sei bei Patienten mit mild oder asymptomatischer Erkrankung ohne viszerale Metastasen aufgrund der günstigeren Prognose und dem geringeren Behandlungsdruck ebenfalls eine Chemotherapie nicht indiziert. Die Patienten mit einer milden oder asymptomatischen Erkrankung ohne viszerale Metastasen wurden wie folgt erfasst:

#### *Identifikation der Patienten mit milder oder asymptomatischer Erkrankung*

Für die Bestimmung der Patienten mit einer milden oder asymptomatischen Erkrankung wurden im Rahmen der Registeranalyse Schmerztherapien und Schmerzscore innerhalb eines Zeitfensters von 3 Monaten vor Beginn des Stadiums mCRPC bis zu 3 Monaten nach Beginn des Stadiums mCRPC gesucht, jedoch frühestens nach Beginn der Metastasierung. Ein Patient wurde als symptomatisch eingestuft, wenn

- 1) im definierten Zeitfenster eine Schmerztherapie verabreicht wurde oder
- 2) ein Schmerzscore > 3 auf einer numerischen Skala von 0 (keine Schmerzen) bis 10 (sehr starke Schmerzen) dokumentiert wurde.

Entsprechend wurde ein Patient ohne Schmerztherapie und ohne Schmerzscore sowie ohne Schmerztherapie und mit Schmerzscore  $\leq 3$  der Gruppe mit einer milden oder asymptomatischen Erkrankung zugeordnet.

#### *Identifikation der Patienten mit / ohne viszerale(n) Metastasen*

Für die Auswertung wurden die Patienten zusätzlich hinsichtlich des Vorliegens von viszerale Metastasen unterteilt. Für die Patienten wurde eine viszerale Metastasierung angenommen, wenn eine Lokalisierung in Organen oder bei einer bildgebenden Untersuchung als „keine Knochenmetastasen“ dokumentiert wurde.

Anhand der Operationalisierung des pU war für 538 der 830 Patienten der Registeranalyse mit mCRPC aus Schritt 3 (entsprechend 64,82 %) eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert, da entweder

- bereits eine taxanhaltige Chemotherapie durchgeführt wurde (55 Patienten) oder

- die Patienten keine vorherige taxanhaltige Chemotherapie erhalten haben und eine milde oder asymptomatische Erkrankung ohne viszerale Metastasen vorlag (483 Patienten).

Übertragen auf das Ergebnis aus den Schritten 4a und 4b berechnet der pU 6838 Patienten mit unvorbehandeltem mCRPC bzw. 1989 Patienten mit vorbehandeltem mCRPC, bei denen jeweils eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.

### **Schritte 6a und 6b: Patienten mit BRCA1/2-Mutationen**

Für den Anteil der Patienten mit BRCA1/2-Mutationen setzt der pU auf Basis von 3 Publikationen [5-7] eine Spanne von 10 % bis 13 % an. Die Untergrenze basiert auf einer Publikation von Abida et al. [5] zur Gensequenzierung von Patienten in 1 US-amerikanischen Klinik mit Prostatakarzinom in verschiedenen Stadien. Von insgesamt 221 Patienten, die einer Keimbahnanalyse zugestimmt haben, wurden bei 9 % Keimbahnmutationen in BRCA2 und bei 1 % in BRCA1 festgestellt. Für die Obergrenze verweist der pU auf eine Publikation von Robinson et al. [7] mit einer Genanalyse von 150 Patienten mit mCRPC aus 8 internationalen Zentren. Bei 19 Patienten (entsprechend ca. 13 %) wurden somatische bzw. Keimbahnmutationen in BRCA2 festgestellt. Der pU überträgt die Anteilsspanne auf das Ergebnis aus den Schritten 5a und 5b und ermittelt Spannen von 684 bis 889 Patienten mit BRCA1/2-Mutationen (Schritt 6a) bzw. 199 bis 259 Patienten mit BRCA1/2-Mutationen (Schritt 6b).

### **Schritt 7: Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88,1 % [8,9] ermittelt der pU für die GKV-Zielpopulation eine Anzahl von

- 602 bis 783 Patienten mit unvorbehandeltem mCRPC (Fragestellung 1) und
- 175 bis 228 Patienten mit vorbehandeltem mCRPC (Fragestellung 2).

Summiert ergibt sich insgesamt eine Anzahl von 777 bis 1011 Patienten in der GKV-Zielpopulation.

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

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt sind die Angaben jedoch mit erheblicher Unsicherheit aufgrund der erhobenen Anteilswerte aus den Daten der UroCloud und der Übertragbarkeit auf die 10-Jahres-Prävalenz behaftet. Nachfolgend werden die wesentlichen kritischen Aspekte, die zu dieser Bewertung führen, erläutert.

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

Die Übertragbarkeit des Anteilswertes für das metastasierte Prostatakarzinom auf die 10-Jahres-Prävalenz des ZfKD aus Schritt 1 ist mit Unsicherheiten verbunden. Dies liegt darin begründet, dass sich die Ermittlung der Patienten mit Prostatakarzinom in der Ausgangspopulation der Registeranalyse (29 079 Patienten) von der in der 10-Jahres-Prävalenz unterscheidet. So werden scheinbar bei der Ausgangspopulation der Registeranalyse alle Patienten betrachtet, für die ab einem beliebigen Zeitpunkt (unabhängig des Datums der Erstdiagnose) bis zum Datenschnitt ein Prostatakarzinom dokumentiert wurde. Zudem liegen Angaben zur Dauer der Nachbeobachtung über einen bestimmten Zeitraum nicht vor. Bei der 10-Jahres-Prävalenz werden alle zu einem Stichtag lebenden Patienten ermittelt, die innerhalb der 10 vorhergehenden Jahre an einem Prostatakarzinom neu erkrankt sind, unabhängig davon, ob sie inzwischen geheilt sind. Der Einfluss dieser unterschiedlichen Erhebungen auf die Übertragbarkeit der Anteilswerte ist nicht abschließend aufzuklären.

Auswertungen des UroCloud-Registers wurden auch bereits in früheren Verfahren im Anwendungsgebiet Prostatakarzinom verwendet. In den jeweiligen Dossierbewertungen (siehe z. B. [10,11]) wurde auf die hohe Zahl an nicht mehr aktiv dokumentierten Patienten hingewiesen. Bei einer weiterhin hohen Anzahl an nicht mehr aktiv dokumentierten Patienten im Register, wäre die ermittelte Anzahl der Patienten in Schritt 2 und damit auch in den nachfolgenden Schritten unterschätzt. Des Weiteren wurde diskutiert, ob die Patienten in den spezialisierten Qualitätsnetzwerken und Kompetenzzentren, aus denen die Daten des Registers UroCloud gewonnen werden [4], ausreichend repräsentativ für alle Patienten mit Prostatakarzinom sind. [10,11].

Hinsichtlich der Einschränkung auf das metastasierte Prostatakarzinom ist zudem anzumerken, dass Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom in der Analyse nur aufgegriffen wurden, sofern sie als hormonsensitiv bzw. kastrationsresistent dokumentiert worden sind. Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom, die weder als hormonsensitiv noch kastrationsresistent gezählt werden konnten, sind – wie in der Analyse angemerkt wird – nicht im Ergebnis enthalten. Zudem ist unklar, ob für alle Patienten Informationen zum Metastasenstatus vorlagen und Patienten ohne entsprechende Informationen vollständig der Gruppe ohne Metastasen zugeordnet wurden. Der Anteil für das metastasierte Prostatakarzinom ist daher tendenziell unterschätzt.

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

Anhand der vorliegenden Auswertung des UroCloud-Registers lässt sich nicht abschließend klären, wie die Hormontherapie operationalisiert wurde, unter der die Anstiege des PSA festgestellt wurden. Beispielsweise ist unklar, ob dadurch Fälle auch nach einer operativen



Kastration eingeschlossen wurden oder ob diese Patienten in der Auswertung vernachlässigt wurden.

In der aktuellen S3-Leitlinie [12] wird die Kastrationsresistenz definiert als Serumtestosteron < 50 ng/dl bei gleichzeitiger

- biochemischer Progression (3 aufeinanderfolgende PSA-Anstiege mit 1-wöchigem Abstand, die 2 Anstiege um 50 % über Nadir ergeben, und ein PSA-Spiegel > 2 ng/ml) oder
- radiologischer Progression.

Im Vergleich zu den in der Registeranalyse verwendeten Aufgreifkriterien, sind die Kriterien einer biochemischen Progression gemäß S3-Leitlinie abweichend formuliert, da beispielsweise explizit 3 aufeinanderfolgende Anstiege genannt werden. In der Registeranalyse waren hingegen auch 2 Messungen ausreichend, sofern keine weitere Messung im definierten Zeitraum dokumentiert wurde. Auf der anderen Seite wird in der S3-Leitlinie neben der biochemischen Progression auch eine radiologische Progression als Kriterium für die Kastrationsresistenz genannt. Es ist unklar, inwiefern dieses Kriterium im Rahmen der Dokumentation ausreichend betrachtet wurde. Insgesamt besteht daher Unsicherheit hinsichtlich der Operationalisierung der Kastrationsresistenz in der vorgelegten Analyse.

#### **Zu den Schritten 4a und 4b: Patienten mit unvorbehandeltem mCRPC bzw. Patienten mit vorbehandeltem mCRPC**

Die Patientengruppen a und b wurden über diejenigen Patienten ermittelt, die vor Beginn des Stadiums mCRPC eine Therapie (Chemotherapie oder Therapie mit neuartiger hormoneller Substanz) begonnen bzw. nicht begonnen haben. Dies weicht von den Populationen in den vom G-BA festgelegten Fragestellungen ab. Sie umfassen Patienten, die keine bzw. eine vorherige Therapie im Stadium mCRPC erhalten haben. Daher sind die für die Herleitung ermittelten Anteilswerte nicht für die Aufteilung der Population in die jeweilige Fragestellung geeignet.

#### **Zu den Schritten 5a und 5b: Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist**

Patienten, für die z. B. aufgrund von Komorbiditäten eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, werden durch das Vorgehen in der Analyse nicht erfasst. Außerdem wurde der veranschlagte Anteilswert (64,82 %) anhand von Patienten mit mCRPC gewonnen und gleichermaßen auf Patienten mit vorbehandeltem bzw. unvorbehandeltem mCRPC übertragen. Hierdurch entsteht weitere Unsicherheit, da der Anteil derjenigen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, zwischen den beiden Patientengruppen variieren kann.

Des Weiteren wurden Patienten ohne Schmerztherapie und mit fehlender Dokumentation zum Schmerzscore der Gruppe mit milder oder asymptomatischer Erkrankung zugeordnet. Dies könnte zu einer Überschätzung führen. Dem gegenüber ist unklar, ob bei einem längeren Betrachtungszeitraum im Stadium mCRPC (von insgesamt 1 Jahr) hinsichtlich des Schmerzscore bzw. der Schmerztherapie weitere Patienten in die Patientengruppe, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, identifiziert werden könnten.

Im Rahmen der Analyse wird zudem eine viszerale Metastasierung angenommen, wenn eine Lokalisierung in Organen oder bei einer bildgebenden Untersuchung als „keine Knochenmetastasen“ dokumentiert wurden. Es ist unklar, wie in diesem Zusammenhang mit lymphogenen Fernmetastasen umgegangen wurde, die in der S3-Leitlinie explizit nicht zu den extraossären viszerale Metastasen gezählt werden [12]. Dieser Aspekt kann in einer Unterschätzung des Anteils der Patienten resultieren, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, da Patienten, für die in der Registeranalyse zwar „keine Knochenmetastasen“ aber ausschließlich lymphogene Fernmetastasen dokumentiert wurden, bei milder oder asymptomatischer Erkrankung ohne vorherige Chemotherapie ausgeschlossen wurden.

### **Zu den Schritten 6a und 6b: Patienten mit BRCA1/2-Mutationen**

Der pU verweist auf 3 Publikationen [5-7], anhand derer er einen Anteilswert von 10 % bis 13 % für das Vorliegen von BRCA1/2-Mutationen herleitet. Hierbei sind ebenfalls verschiedene Unsicherheiten zu beachten:

Aus Abida et al. [5] entnimmt der pU den Anteilswert für die Untergrenze. Diese bezieht sich jedoch nur auf bekannte oder wahrscheinliche Keimbahnmutationen. Werden hingegen sowohl Keimbahn als auch somatische Mutationen – wie gemäß Zulassung erforderlich – betrachtet, lässt sich der Publikation für dasselbe Analysekollektiv ein Anteilswert in Höhe von ca. 18 % BRCA1/2-Mutationen entnehmen. Es bleibt zu beachten, dass in der Analyse auch Proben von Patienten in früheren Stadien eingeschlossen wurden.

In keiner der Publikationen finden sich spezifische Angaben zu Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. Die Anteilswerte wurden zudem anhand von Patienten aus 1 US-amerikanischen Klinik [5] bzw. aus 8 internationalen Zentren [7] gewonnen. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit ebenfalls unsicher.

### **Einordnung in bisherige Verfahren**

Im Verfahren zu Olaparib aus dem Jahr 2023 wurde als Zielpopulation die Patientengruppe mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, ermittelt [13,14]. Die Bewertung von nachgereichten Unterlagen im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens kam zu dem Ergebnis, dass eine Anzahl von 9319 bis 12 218 Patienten trotz bestehender

Unsicherheiten eine Annäherung an die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation darstellt [13].

Diese Anzahl kann mit der Gesamtanzahl aus Schritt 5 a und 5 b (6838 und 1989 Patienten = 8827 Patienten) der jetzigen Herleitung und unter zusätzlicher Berücksichtigung eines GKV-Anteils in Höhe von 88,1 % (siehe Schritt 7) verglichen werden: Die Anzahl der jetzigen Herleitung in Höhe von 7777 Patienten ( $8827 \cdot 88,1\%$ ) liegt unterhalb der damaligen Spanne aus dem Verfahren zu Olaparib (9319 bis 12 218 Patienten). Aufgrund der Unsicherheiten bei den erhobenen Anteilswerten aus den Daten der UroCloud und bei der Übertragbarkeit auf die 10-Jahres-Prävalenz in der aktuellen Herleitung, wird es als angemessener angesehen, die Patientenzahlen aus dem Verfahren zu Olaparib [13] heranzuziehen: Ausgehend von einer Anzahl von 9319 bis 12 218 Patienten in der GKV mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, und durch Übertragung einer Spanne von ca. 11 % [6,13] bis 18 % [5] für den Anteil mit BRCA1/2-Mutationen lässt sich eine Anzahl von 1025 bis 2199 Patienten für die aktuelle GKV-Zielpopulation ermitteln (Erwachsene mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen [in der Keimbahn und / oder somatisch], bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist). Neben den bestehenden Unsicherheiten der damaligen Herleitung [13] ist auf die Unsicherheit der Obergrenze zum Anteilswert der Patienten mit BRCA1/2-Mutationen hinzuweisen (18 %), der aus Daten nur in 1 US-amerikanischen Klinik stammt.

Patientenzahlen für die einzelnen Fragestellungen können hingegen nicht berechnet werden, da die vom pU verwendeten Anteilswerte dazu nicht geeignet sind (siehe Bewertung zu den Schritten 4a und 4b).

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

In der Nutzenbewertung wurden für die Fragestellung 1 Subgruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Dadurch werden Erwachsene mit unvorbehandeltem mCRPC unterteilt in Patienten ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie und in Patienten mit vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie. Zu Anteilen dieser Subgruppen für die Fragestellung 1 liegen im Dossier keine geeigneten Angaben vor.

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

Der pU geht mit Verweis auf den Bericht „Krebs in Deutschland für 21017/2018“ des RKI [15] von relativ konstanten Neuerkrankungsraten aus. Für die Prävalenz geht er ebenfalls von einer weitgehend konstanten Entwicklung aus.

## II 1.3.5 Anzahl der Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patienten	Kommentar
Niraparib/Abirateronacetat mit Prednison oder Prednisolon	Erwachsene mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und / oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, davon	777–1011 <sup>a</sup>	Die Angaben des pU sind aufgrund der erhobenen Anteilswerte bei der Herleitung und der Übertragbarkeit auf die 10-Jahres-Prävalenz insgesamt mit Unsicherheit behaftet.
	Erwachsene mit unvorbehandeltem mCRPC (Fragestellung 1), davon	602–783 <sup>b</sup>	Eine geeignetere Grundlage bilden die Patientenzahlen aus einem früheren Verfahren [13]. Wird zusätzlich ein Anteil für BRCA1/2-Mutationen in Höhe von ca. 11 % bis 18 % berücksichtigt, lässt sich eine Anzahl von 1025 bis 2199 Patienten in der GKV-Zielpopulation berechnen. Diese Spanne ist mit Unsicherheit behaftet (siehe II 1.3.2). Patientenzahlen für die einzelnen Fragestellungen können hingegen nicht neu berechnet werden, da die vom pU verwendeten Anteilswerte dazu nicht geeignet sind. Zu Anteilen der Subgruppen für die Fragestellung 1 liegen im Dossier ebenfalls keine geeigneten Angaben vor.
	ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie	k. A.	
	mit vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie	k. A.	
	Erwachsene mit vorbehandeltem mCRPC (Fragestellung 2)	175–228 <sup>b</sup>	
<p>a. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU  b. Angaben des pU  BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angaben; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

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

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

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapien für erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und / oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, benannt:

- Fragestellung 1 (Erwachsene mit unvorbehandeltem mCRPC<sup>2</sup>):
  - 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 neue hormonelle Substanz (new hormonal agent [NHA]) umfasste, progredient ist)

oder

  - Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon
- Fragestellung 2 (Erwachsene mit vorbehandeltem mCRPC):

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

  - Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist),

---

<sup>2</sup> keine vorherige Therapie zur Behandlung des mCRPC

- 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).

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.

Der pU stellt Kosten für die zu bewertende Therapie dar. Für die zweckmäßigen Vergleichstherapien legt der pU Kosten für Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid sowie Olaparib als Monotherapie vor. Diese Kosten dieser Optionen in den Fragestellungen 1 und 2 unterscheiden sich nicht. Für Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon als weitere vom G-BA aufgeführte Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Fragestellung 1 liegen keine Kostenangaben im Dossier vor. Dafür stellt der pU Best supportive Care dar. Dies wird nicht kommentiert, da Best supportive Care nicht Teil der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie ist.

Der pU berechnet im Rahmen einer bestehenden konventionellen ADT Kosten für eine medikamentöse Kastration anhand der Wirkstoffe Triptorelin, Goserelin, Leuprorelin, Buserelin und Degarelix. Dabei ermittelt er nicht die Kosten für den Wirkstoff Relugolix, der nun ebenfalls als GnRH-Antagonist zur Verfügung steht. Darüber hinaus ermittelt der pU Kosten für eine chirurgische Kastration. Da es sich dabei um einen einmaligen Eingriff handelt, der üblicherweise in einem Erkrankungsstadium vor dem Stadium eines mCRPC durchgeführt wird, werden die vom pU dargestellten Kosten für die chirurgische Kastration nicht kommentiert.

## **II 2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [1,16-23].

In den Fachinformationen [1,16-23] ist keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert, sodass in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt wird, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

## **II 2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [1,16-23].

Sowohl Niraparib/Abirateronacetat als zu bewertende Therapie als auch Abirateronacetat als Option der zweckmäßigen Vergleichstherapien werden in Kombination mit Prednison oder Prednisolon angewendet [1,16]. Für Prednison bzw. Prednisolon legt der pU jeweils Tabletten mit 20 mg Wirkstoff zugrunde, sodass für die Zieldosis eine Halbierung erforderlich ist. Es stehen auch Tabletten mit 10 mg Prednison bzw. Prednisolon zur Verfügung, die keine Halbierung erfordern und zu etwas höheren Kosten führen.

Abirateronacetat (als Option der zweckmäßigen Vergleichstherapien) steht als Monopräparat zur Verfügung und wird 1-mal täglich zu 1000 mg angewendet [16]. Es befinden sich Tabletten mit unterschiedlichen Wirkstoffstärken (250 mg, 500 mg und 1000 mg) und unterschiedlichen Packungsgrößen auf dem Markt. Der pU wählt ein Präparat mit einer Wirkstoffstärke von 500 mg Wirkstoff pro Tablette und mit einer Packungsgröße von 56 Tabletten. Mit derselben Wirkstoffstärke und Packungsgröße gibt es ein geringfügig wirtschaftlicheres Präparat. Zudem ist eine Packung mit 250 mg Abirateronacetat pro Tablette und einer Packungsgröße von 120 Tabletten erhältlich. Diese ist noch wirtschaftlicher aber nicht zweckmäßiger, da entsprechend mehr Tabletten pro Gabe notwendig sind.

Bei dem Verbrauch für Degarelix berücksichtigt der pU eine laut Fachinformation höhere Dosis zu Beginn der Therapie [23]. Da es sich jedoch um eine Fortführung der Behandlung handelt, fällt die höhere Anfangsdosis von Degarelix in den Folgejahren nicht an.

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

Die Angaben des pU zu den Kosten von Niraparib/Abirateronacetat (verfügbar als fixes Kombinationspräparat) geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.11.2023, der erstmaligen Listung, wieder. Die Angaben zu den Kosten von Prednison und Prednisolon (Kombinationspartner von Niraparib/Abirateronacetat sowie Abirateronacetat), der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapien sowie der medikamentösen ADT geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2023 wieder.

Für die vom pU zugrunde gelegten Packungen von Prednison bzw. Prednisolon (20 mg je Tablette) ist der Herstellerrabatt (basierend auf dem Festbetrag) nicht nachvollziehbar und liegt etwas höher als vom pU angegeben.

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

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

Geringfügige Kosten können z. B. für Niraparib/Abirateronacetat und Abirateronacetat für die Überwachung von Blutparametern veranschlagt werden [1,16], die der pU nicht berücksichtigt.

## **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Für Prednison bzw. Prednisolon stehen Tabletten mit 10 mg Wirkstoff zur Verfügung, die keine Halbierung erfordern und zu etwas höheren Kosten als vom pU angegeben führen.

Der pU ermittelt Kosten für die ADT in Höhe von 1283,70 € bis 3536,63 €. Die Spanne umfasst als untere Grenze die medikamentöse Kastration mit Leuprorelin. Die Kosten der unteren Grenze sind plausibel. Die vom pU angegebene obere Grenze hingegen stellt eine Überschätzung dar, da sie auf Kostenangaben zu einer Orchiektomie basiert, die nicht zu veranschlagen ist. Die Kosten einer ADT führt der pU bei allen Therapien außer bei Olaparib als Monotherapie auf. Auch dort sind Kosten einer ADT zu berücksichtigen. Grundsätzlich sind für Patienten mit einer bereits durchgeführten chirurgischen Kastration keine Kosten für eine ADT zu veranschlagen.

Geringfügige Kosten fallen z. B. für Niraparib/Abirateronacetat und Abirateronacetat für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.



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

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zu bewertenden Therapie</b>						
Niraparib/Abirateronacetat	Erwachsene mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und / oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	77 622,07	0	0	78 940,68–81 208,03	Für Niraparib/Abirateronacetat, Abirateronacetat, Enzalutamid und Olaparib sind die Arzneimittelkosten (in der Größenordnung) plausibel. Für Prednison bzw. Prednisolon stehen Tabletten mit 10 mg Wirkstoff zur Verfügung, die keine Halbierung erfordern und zu etwas höheren Kosten als vom pU angegeben führen.
+ Prednison oder Prednisolon		34,91–49,33	0	0		
+ ADT <sup>b</sup>		1283,70–3536,63	0	0		
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie der Fragestellung 1<sup>c</sup></b>						
Abirateronacetat <sup>d</sup>	Erwachsene mit unvorbehandeltem mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist (Fragestellung 1)	1561,03	0	0	2879,64–5146,99	Für die ADT ist die untere Grenze plausibel. Die obere Grenze ist überschätzt, weil sie sich auf die nicht zu veranschlagende Orchiektomie bezieht. Die Kosten für eine ADT fallen ebenfalls bei Olaparib (als Monotherapie) an.
+ Prednison oder Prednisolon		34,91–49,33	0	0		
+ ADT <sup>b</sup>		1283,70–3536,63	0	0		
Enzalutamid <sup>d</sup>	Erwachsene mit unvorbehandeltem mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist (Fragestellung 1)	39 933,87	0	0	41 217,57–43 470,50	Geringfügige Kosten fallen z. B. für Niraparib/Abirateronacetat und Abirateronacetat für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
+ ADT <sup>b</sup>		1283,70–3536,63	0	0		
Olaparib als Monotherapie	Erwachsene mit unvorbehandeltem mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist (Fragestellung 1)	58 206,42	0	0	58 206,42	
+ ADT <sup>b</sup>		k. A.				

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrsseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Olaparib + Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + ADT		k. A.				Bewertung entfällt
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie der Fragestellung<sup>2c</sup>:</b> patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <sup>d</sup>						
Abirateronacetat <sup>d</sup> + Prednison oder Prednisolon + ADT <sup>b</sup>	Erwachsene mit vorbehandeltem mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist (Fragestellung 2)	1561,03	0	0	2879,64–5146,99	Für Abirateronacetat, Enzalutamid und Olaparib sind die Arzneimittelkosten (in der Größenordnung) plausibel. Für Prednison bzw. Prednisolon stehen Tabletten mit 10 mg Wirkstoff zur Verfügung, die keine Halbierung erfordern und zu etwas höheren Kosten als vom pU angegeben führen.
		34,91–49,33	0	0		
		1283,70–3536,63	0	0		
Enzalutamid <sup>d</sup> + ADT <sup>b</sup>		39 933,87	0	0	41 217,57–43 470,50	Für die ADT ist die untere Grenze plausibel. Die obere Grenze ist überschätzt, weil sie sich auf die nicht zu veranschlagende Orchi-ektomie bezieht. Die Kosten für eine ADT fallen ebenfalls bei Olaparib (als Monotherapie) an. Geringfügige Kosten fallen z. B. für Abirateronacetat fallen geringfügige Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Olaparib als Monotherapie + ADT <sup>b</sup>		58 206,42	0	0	58 206,42	
		k. A.				

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<p>a. Angaben des pU  b. Für die konventionelle ADT als Begleittherapie zieht der pU Triptorelin, Goserelin, Leuprorelin, Buserelin und Degarelix sowie die Orchiektomie heran. Die Kosten für Relugolix sind nicht berücksichtigt.  c. Die jeweilige Therapie ist dargestellt mithilfe der Kostenangaben des pU im Modul 3 und zugeordnet zur Fragestellung mithilfe der Angaben in Modul 1.  d. unter Berücksichtigung der Vortherapie(n)</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; BRCA Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angaben; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

## **II 2.7 Versorgungsanteile**

Der pU erläutert Kontraindikationen und Therapieabbrüche im Zusammenhang von Niraparib/Abirateronacetat und macht keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen.

Laut pU kann Niraparib/Abirateronacetat sowohl ambulant als auch stationär eingesetzt werden. Aufgrund der oralen Verabreichung könne davon ausgegangen werden, dass der größte Anteil der Patienten in der ambulanten Versorgung behandelt wird.

### II 3 Literatur

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

1. Janssen-Cilag International NV. Akeega 50 mg/500 mg Filmtabletten; Akeega 100 mg/500 mg Filmtabletten [online]. 2023 [Zugriff: 22.11.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. ZfKd. Zentrum für Krebsregisterdaten; Datenbankabfrage zur Prävalenz, Fallzahlen; Diagnose: Prostata (C61); Jahre: 2011 – 2019 [online]. 2022 [Zugriff: 23.10.2023]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe2\\_form.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html).
3. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060; Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung; Hauptvarianten 1 bis 9 [online]. 2019 [Zugriff: 30.11.2023]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?__blob=publicationFile).
4. Docxcellence. UroCloud Informationen [online]. 2020 [Zugriff: 23.10.2023]. URL: <https://www.urocloud.de/>.
5. Abida W, Armenia J, Gopalan A et al. Prospective Genomic Profiling of Prostate Cancer Across Disease States Reveals Germline and Somatic Alterations That May Affect Clinical Decision Making. JCO Precis Oncol 2017; 2017. <https://doi.org/10.1200/po.17.00029>.
6. de Bono JS, Fizazi K, Saad F et al. Central, prospective detection of homologous recombination repair gene mutations (HRRm) in tumour tissue from >4000 men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) screened for the PROfound study. Ann Oncol 2019; 30: v328-v329. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz248.004>.
7. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. Cell 2015; 161(5): 1215-1228. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.05.001>.
8. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand – Monatswerte Januar – Dezember 2022 [online]. 2023 [Zugriff: 27.06.2023]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/Januar\\_bis\\_Dezember\\_2022\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Januar_bis_Dezember_2022_bf.pdf).
9. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung im 2. Quartal 2023 gestiegen [online]. 2023 [Zugriff: 23.10.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/aktuell-quartale.html>.

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Apalutamid (Prostatakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 15.01.2024]. URL: [http://www.iqwig.de/download/A20-36\\_Apalutamid\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](http://www.iqwig.de/download/A20-36_Apalutamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Apalutamid (Prostatakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 15.01.2024]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A19-09\\_Apalutamid\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A19-09_Apalutamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
12. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.2, 2021, AWMF Registernummer: 043/022OL [online]. 2021 [Zugriff: 19.07.2023]. URL: [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).
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Olaparib (Prostatakarzinom); 2. Addendum zum Projekt A23-03 [online]. 2023 [Zugriff: 10.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/g23-13\\_olaparib\\_addendum-zum-projekt-a23-03\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/g23-13_olaparib_addendum-zum-projekt-a23-03_v1-0.pdf).
14. 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](https://www.iqwig.de/download/a23-03_olaparib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
15. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018 [online]. 2021 [Zugriff: 18.10.2023]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2021/krebs\\_in\\_deutschland\\_2021.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?blob=publicationFile).
16. Janssen-Cilag International. Fachinformation ZYTIGA 500 mg Filmtabletten. Stand: Juni 2022. 2022.
17. Astellas Pharma Europe. Fachinformation Xtandi 40 mg/80 mg Filmtabletten. Stand: Mai 2022. 2022.
18. AstraZeneca. Fachinformation Lynparza 100 mg / 150 mg Filmtabletten. Stand: August 2023. 2023.
19. Ipsen Pharma. Fachinformation Pamorelin LA 22,5 mg. Stand: August 2023. 2021.
20. AstraZeneca. Fachinformation Zoladex 10,8 mg. Stand: März 2022. 2022.
21. ratiopharm. Fachinformation Leuprolin-ratiopharm 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat. Stand: Mai 2022. 2022.

22. Cheplapharm Arzneimittel. Fachinformation Profact Depot 9,45 mg. Stand: März 2020.  
2020.

23. Ferring Arzneimittel. Fachinformation FIRMAGON 120 mg / FIRMAGON 80 mg. Stand:  
März 2022. 2022.