

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Niraparib/Abirateronacetat (in Kombination mit Prednison oder Prednisolon und einer Androgen deprivationstherapie) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.03.2026 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (P) und einer Androgendeprivationstherapie (ADT) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) und Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen(BRCA)1/2-Mutationen (Keimbahn und / oder somatisch).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Niraparib/Abirateronacetat + P + ADT

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit mHSPC und BRCA1/2-Mutationen (Keimbahn und / oder somatisch)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ die konventionelle ADT^b in Kombination mit Apalutamid^c oder ▪ die konventionelle ADT^b in Kombination mit Enzalutamid^c oder ▪ die konventionelle ADT^b in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-Prostatakarzinom)^c oder ▪ die konventionelle ADT^b in Kombination mit Darolutamid und Docetaxel^f
<p>a. Dargestellt ist 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 gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 A Abschnitt 4.2.2 fett markiert.</p> <p>b. 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. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass für die Patienten hinsichtlich etwaiger Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand eine Kombinationstherapie – zusätzliche Therapie zur konventionellen Androgendeprivation – regelhaft infrage kommt.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; P: Prednison oder Prednisolon; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt aus den dargestellten Optionen Abirateronacetat in Kombination mit Prednison und einer konventionellen ADT als zweckmäßige Vergleichstherapie aus. Die gewählte Option stellt eine zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-Prostatakarzinom dar.

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 dem Einschlusskriterium des pU.

Studienpool und Studiendesign

Studie AMPLITUDE

Für die Nutzenbewertung wird in Übereinstimmung mit dem pU die Studie AMPLITUDE herangezogen. Bei der Studie AMPLITUDE handelt es sich um eine noch laufende doppelblinde RCT zum Vergleich von Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT mit Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit mHSPC und Homologen Rekombinationsreparatur(HRR)-Mutationen. Des Weiteren sollten

die Patienten zu Studieneintritt einen Allgemeinzustand entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von ≤ 2 aufweisen und für mindestens 14 Tage vor Randomisierung eine ADT erhalten (medikamentös oder chirurgisch). Patienten ohne vorangegangene bilaterale Orchiektomie sollten die medikamentöse Kastration mit einem Gonadotropin freisetzenden Hormon(GnRH)-Analogon während der Studienbehandlung fortsetzen.

Insgesamt wurden 696 Patienten in die Studie eingeschlossen und stratifiziert nach HRR-Mutationsstatus (BRCA2 (Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen 2) vs. CDK12 (Cyclin-Dependent Kinase 12 Gene) vs. alle anderen pathogenen Veränderungen), vorheriger Docetaxel-Therapie (ja vs. nein) und Krankheitsvolumen (hoch vs. niedrig) im Verhältnis 1:1 randomisiert.

Die Dosierung von Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT erfolgte ohne relevante Abweichungen von der jeweiligen Fachinformation.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur Krankheitsprogression, definiert durch ein radiografisches oder klinisches Fortschreiten, bis zu einer nicht akzeptablen Toxizität, der Rücknahme der Einverständniserklärung durch den Patienten oder bis zur Beendigung der Studie durch den Sponsor.

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

Relevante Teilpopulation der Studie AMPLITUDE

In die Studie AMPLITUDE wurden Patienten mit mHSPC und HRR-Mutationen eingeschlossen. Entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit P und ADT ist für die Dossierbewertung nur die Teilpopulation der Patienten relevant, die eine BRCA1/2-Mutationen aufweisen. Durch die Wahl von Abirateronacetat in Kombination mit Prednison und einer konventionellen ADT als zweckmäßige Vergleichstherapie ergibt sich darüber hinaus eine Einschränkung der Population auf Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC.

Der pU legt im Dossier Daten einer Teilpopulation der Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen aus der Studie AMPLITUDE vor. Als neudiagnostiziert gelten laut pU Patienten, die innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung mit einem mHSPC diagnostiziert wurden. Auf Basis der vorliegenden Informationen besteht jedoch eine Unsicherheit, anhand welcher Kriterien die in Modul 4 A vorgelegte Teilpopulation mit Hochrisiko-mHSPC gebildet wurde. Da es in den Leitlinien kein einheitliches Klassifikationssystem zur Definition eines Hochrisiko-mHSPC gibt und auf Basis der vorliegenden Informationen davon auszugehen ist, dass ein Großteil der Patienten aus der

gebildeten Teilpopulation ein Hochrisiko-mHSPC aufweist, bleibt diese Unsicherheit in der vorliegenden Situation ohne Konsequenz.

Die bewertungsrelevante Teilpopulation der Studie AMPLITUDE umfasst 58 vs. 50 Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie AMPLITUDE

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Der pU wählt aus den Alternativen Abirateronacetat in Kombination mit Prednison und einer konventionellen ADT, die der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie nur für Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-Prostatakarzinom als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt hat.

Für nicht neudiagnostizierte Patienten ohne Vorliegen eines Hochrisiko-mHSPC liegen demnach keine Daten vor.

Weitere Limitationen der Studie AMPLITUDE

Detektion von Metastasen

Es wurde eine mittels Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT) für Weichteilgewebe und mittels ^{99m}Tc-Skelettszintigrafie für Knochenmetastasen nachgewiesene Metastasierung der Erkrankung für den Studieneinschluss akzeptiert. Außerdem musste bei Patienten mit nur 1 Knochenläsion in der ^{99m}Tc-Skelettszintigrafie und keiner weiteren nicht nodalen Metastase eine Bestätigung der Knochenmetastase durch ein CT oder ein MRT erfolgen.

Die S3-Leitlinie empfiehlt zur Detektion von Metastasen eine prostataspezifisches Membranantigen-Positronenemissionstomografie (PSMA-PET/CT) aufgrund einer höheren Genauigkeit für den Nachweis von Prostatakarzinom-Metastasen als bei einer Kombination aus CT und Skelettszintigrafie. Die europäische Leitlinie beschreibt in diesem Zusammenhang vor allem den Vorteil in der Sensitivität des PSMA-PET/CT und Ganzkörper-MRT gegenüber einer konventionellen Bildgebung (Skelettszintigrafie und CT des Bauch- und Beckenraums), wohingegen die Spezifität der konventionellen Bildgebung lediglich etwas geringer ausfällt als beim PSMA-PET/CT. Es wird daher davon ausgegangen, dass durch den Einschluss von Patienten mit mittels CT, MRT oder Skelettszintigrafie erfassten Fernmetastasen nicht in relevantem Ausmaß Patienten ohne Metastasierung in die Studie AMPLITUDE eingeschlossen wurden. So bleibt der Einschluss von Patienten mittels CT, MRT oder Skelettszintigrafie erfassten Fernmetastasen ohne Konsequenz.

Abweichungen von der Fachinformation von Niraparib/Abirateronacetat

Patienten erhielten entsprechend der Fachinformation 200 mg Niraparib und 1000 mg Abirateronacetat. Dosisreduktionen oder ein Behandlungsabbruch aufgrund von

unerwünschten Ereignissen (UEs) entsprechen nicht vollständig der Fachinformation, vor allem die Möglichkeit zur Dosisreduktion auf eine Kombination von 50 mg Niraparib und 500 mg Abirateronacetat fehlt. Außerdem konnten Patienten entgegen der Fachinformation die Behandlung mit Niraparib/Abirateronacetat + P + ADT unter radiografischem Progress fortsetzen, wenn sie keine klinische Progression aufwiesen, weiterhin einen klinischen Nutzen haben und keine antineoplastische Folgetherapie eingeleitet wurde. Der pU legt keine Angaben dazu vor, wie viele Patienten in der relevanten Teilpopulation dies betrifft. Dem European Public Assessment Report (EPAR) ist zu entnehmen, dass zur 1. Interimsanalyse vom 07.01.2025 in der HRR-Population 89,1 % vs. 84,9 % der Patienten mit radiografischer Progression weiterhin die Studienmedikation erhielten. Allerdings betrug die Behandlungsdauer mit der Studienmedikation nach radiografischer Progression bei den meisten Patienten nicht länger als 2 Monate. Wegen der kurzen Expositionszeit nach Auftreten der radiografischen Progression wird auch für die relevante Teilpopulation davon ausgegangen, dass diese sich nicht auf patientenrelevante Endpunkte auswirkt und bleibt so ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung.

Entblindung des Sponsors

Im Amendment 2 des statistischen Analyseplans wurde die Möglichkeit eingeräumt, nach der finalen Analyse des primären Endpunkts rPFS zur Unterstützung der Zulassungsanträge die Verblindung des Sponsors aufzuheben, während das BICR, die Prüfärztinnen und Prüfärzte und Patienten verblindet bleiben. Die finale Analyse des rPFS wurde bereits zur 1. Interimsanalyse erreicht, sodass zu diesem Zeitpunkt die Verblindung für den Sponsor aufgehoben wurde. Da die Prüfärztinnen und Prüfärzte weiterhin verblindet blieben und die geänderten Aspekte aus dem Amendment 3 des statistischen Analyseplans vom 30.01.2025, welches nach der Entblindung des Sponsors veröffentlicht wurde, die 2. Interimsanalyse nicht betrafen, bleibt dies für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Zur geplanten Dauer der Nachbeobachtung der Endpunkte Schmerz (erhoben anhand des Brief Pain Inventory-Short Form [BPI-SF]) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit dem Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate[FACT-P]-Gesamtscores) liegen diskrepante Angaben zwischen Modul 4 A (bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder vor Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie) und dem Studienprotokoll (bis 1 Jahr nach der letzten Dosis der Studienmedikation) vor. Auf Basis der Behandlungsdauer und der tatsächlichen Beobachtungszeiten der Endpunkte Schmerz (BPI-SF), Gesundheitszustand (erhoben mit der visuellen Analogskala [VAS] des EQ-5D) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P-Gesamtscore) ist unklar, bis wann diese Endpunkte tatsächlich erhoben wurden. Weiterhin ist nicht nachvollziehbar, warum die Beobachtung der Endpunkte Schmerz (BPI-SF) und gesundheitsbezogene Lebensqualität

(FACT-P) mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 29,5 Monaten im Interventionsarm vor der medianen Behandlungsdauer von 32 Monaten abbricht.

Mit Blick auf die Kaplan-Meier-Kurven ergeben sich keine Hinweise, die gegen die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu diesen Endpunkten sprechen. Dennoch besteht hier eine erhöhte Unsicherheit, die in der Aussagesicherheit für diese Endpunkte berücksichtigt wird.

Ergebnisse zum Endpunkt symptomatische Progression nicht interpretierbar

Bei dem Endpunkt symptomatische Progression handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt. Dieser war gemäß Protokoll Amendment 4 vom 28.08.2023 prädefiniert als Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Dokumentation eines der folgenden Ereignisse:

- Einsatz einer Strahlentherapie (External Beam Radiotherapy [EBRT]) bei skelettalen oder beckenbezogenen Symptomen
- Notwendigkeit eines tumorbedingten orthopädisch-chirurgischen Eingriffs
- krebbsbedingte Morbiditätsereignisse (zum Beispiel: Frakturen [symptomatisch und / oder pathologisch], Rückenmarkskompression, Harnwegsobstruktionen)
- Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebsymptomen
- Einsatz anderer krebbsbedingter Eingriffe (z. B. Einsetzen einer Nephrostomie, Einsetzen eines Blasenkatheters oder eine Operation bei Tumorsymptomen)

Die symptomatische Progression ist grundsätzlich ein patientenrelevanter Endpunkt. Neben Unsicherheiten in den einzelnen Teilkomponenten sind in der vorliegenden Datensituation die Ergebnisse der präspezifizierten Operationalisierung nicht interpretierbar. Dies wird nachfolgend begründet.

Im Endpunkt symptomatische Progression liegen zu Monat 18 12 (21 %) Zensierungen im Interventionsarm vs. 0 Zensierungen im Vergleichsarm vor. Beim Gesamtüberleben sind zu diesem Zeitpunkt 9 vs. 5 Todesereignisse eingetreten, 2 (3 %) vs. 0 Patienten wurden zensiert. Dadurch wird deutlich, dass der Großteil der zensierten Patienten im Interventionsarm (75 %) im Endpunkt symptomatische Progression auf Todesereignisse zurückgeht. Somit ist nicht auszuschließen, dass ein relevanter Anteil der zensierten Patienten im Interventionsarm gestorben ist, ohne dass eine symptomatische Progression gemäß der Operationalisierung des vorliegenden Endpunkts adäquat erfasst wurde. Die fehlende Berücksichtigung des relevanten Anteils an Patienten mit Tod als konkurrierendem Ereignis im Endpunkt symptomatische Progression führt somit in der vorliegenden Datensituation dazu, dass die Ergebnisse dieses Endpunkts nicht sinnvoll interpretierbar sind.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig bewertet.

Die Daten zum Endpunkt symptomatische Progression sind nicht interpretierbar.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Schmerz (BPI-SF Item 3 und BPI-SF Item 9a–g), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), gesundheitsbezogener Lebensqualität (FACT-P-Gesamtscore), SUEs, schwere UEs, Anämie (schwere UEs) und Hypertonie (schwere UEs) ist aufgrund von unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlichen Nachbeobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen als hoch zu bewerten. Für die Endpunkte Schmerz (BPI-SF Item 3 und BPI-SF Item 9a–g), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P-Gesamtscore) ergeben sich zudem Unsicherheiten aufgrund der diskrepanten Angaben zur geplanten Dauer der Nachbeobachtung zwischen Modul 4 A und den Studienunterlagen sowie den nicht nachvollziehbaren tatsächlichen Beobachtungsdauern.

Für den Endpunkt PRO-CTCAE sind keine geeigneten Daten vorhanden. Für die Endpunkte MDS (UEs) und AML (UEs) liegen keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt 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 einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

Ergebnisse

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT im Vergleich zu Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatische Progression

Die Ergebnisse des Endpunkts symptomatische Progression sind nicht interpretierbar.

Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die Endpunkte stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g) und 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 + Placebo + Prednison + ADT im Vergleich zu Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P-Gesamtscore)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit dem FACT-P-Gesamtscore, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT im Vergleich zu Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT im Vergleich zu Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT.

Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente)

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT im Vergleich zu Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

PRO-CTCAE

Für den PRO-CTCAE liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT im Vergleich zu Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT, ein höherer oder geringerer Schaden ist für den PRO-CTCAE damit nicht belegt.

MDS und AML (jeweils UEs)

Für die Endpunkte MDS und AML (jeweils UEs) liegen keine Daten zur relevanten Teilpopulation vor. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison +

ADT im Vergleich zu Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Anämie und Hypertonie (jeweils schwere UEs)

Für die Endpunkte Anämie und Hypertonie (jeweils PTs und schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT im Vergleich zu Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Niraparib/Abirateronacetat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich für Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen lediglich negative Effekte von Niraparib/Abirateronacetat + P + ADT im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Kategorie Nebenwirkungen. Es zeigen sich auf der Seite der negativen Effekte für die Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden von geringem bzw. erheblichem Ausmaß. Die beobachteten Effekte für die Nebenwirkungen beziehen sich jedoch ausschließlich auf den verkürzten Zeitraum bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder vor Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC mit BRCA1/2-Mutationen (Keimbahn- und / oder somatisch) keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Niraparib/Abirateronacetat + P + ADT gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Für nicht neudiagnostizierte Patienten ohne Vorliegen eines Hochrisiko-mHRPC mit BRCA1/2-Mutationen (Keimbahn- und / oder somatisch) liegen keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib/Abirateronacetat + P + ADT gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit ist ein Zusatznutzen von Niraparib/Abirateronacetat + P + ADT gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für nicht neudiagnostizierte Patienten ohne Vorliegen eines Hochrisiko-mHRPC nicht belegt.

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

Tabelle 3: Niraparib/Abirateronacetat + P + ADT – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit mHSPC und BRCA1/2-Mutationen (Keimbahn und / oder somatisch)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ die konventionelle ADT^b in Kombination mit Apalutamid^c oder ▪ die konventionelle ADT^b in Kombination mit Enzalutamid^c oder ▪ die konventionelle ADT^b in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-Prostatakarzinom)^c oder ▪ die konventionelle ADT^b in Kombination mit Darolutamid und Docetaxel^c 	Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC ^d und BRCA1/2-Mutationen (Keimbahn und / oder somatisch): Zusatznutzen nicht belegt nicht neudiagnostizierte Patienten ohne Vorliegen eines Hochrisiko-mHRPC mit BRCA1/2-Mutationen (Keimbahn und / oder somatisch): Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist 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 gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 A Abschnitt 4.2.2 fett markiert.</p> <p>b. 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. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass für die Patienten hinsichtlich etwaiger Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand eine Kombinationstherapie – zusätzliche Therapie zur konventionellen Androgendeprivation – regelhaft infrage kommt.</p> <p>d. neudiagnostiziert wurde in Modul 4 A operationalisiert mit einer Diagnose innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung; Hochrisiko ist gemäß den Angaben des pU in Modul 4 A definiert als das Vorliegen von ≥ 2 der folgenden Risikofaktoren: 1. Gleason-Score von ≥ 8, 2. Vorliegen von ≥ 3 Läsionen in der Skelettszintigrafie, 3. Vorliegen von messbaren viszeralen Metastasen</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; 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.