

Niraparib/Abirateronacetat (Prostatakarzinom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A decorative horizontal bar consisting of 18 squares of various shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue background that spans the first 14 squares of this bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A26-31

Version: 1.1

Stand: 23.07.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2262

DOI: 10.60584/A26-31_V1.1

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

16.03.2026

Interne Projektnummer

A26-31

DOI-URL

https://doi.org/10.60584/A26-31_V1.1

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: info@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

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

Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: https://doi.org/10.60584/A26-31_V1.1.

Schlagwörter

Niraparib, Abirateron, Prostatatumoren, Nutzenbewertung, NCT04497844

Keywords

Niraparib, Abiraterone, Prostatic Neoplasms, Benefit Assessment, NCT04497844

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochem Potenberg, Ev. Waldkrankenhaus, Berlin

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

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Udo Ehrmann.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen und dem Bundesverband Prostatakrebs-Selbsthilfe für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Der Betroffene sowie der Bundesverband Prostatakrebs-Selbsthilfe waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Isabell Schellartz
- Christiane Balg
- Anna-Katharina Barnert
- Simone Hess
- Jona Lilienthal
- Sabine Ostlender
- Dominik Schierbaum
- Volker Vervölgyi
- Pamela Wronski

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
1.5	Änderungen im Vergleich zu Version 1.0 3
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Niraparib/Abirateronacetat ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Niraparib/Abirateronacetat wird angewendet mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und / oder somatisch) in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT).

1.2 Verlauf des Projekts

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 Androgendeprivationstherapie) 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.

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, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete 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.

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, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV 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).

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

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

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 Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

1.5 Änderungen im Vergleich zu Version 1.0

Die vorliegende Version 1.1 vom 23.07.2026 ersetzt die Version 1.0 der Dossierbewertung vom 10.06.2026. Folgende Änderungen sind in der Version 1.1 im Vergleich zu Version 1.0 enthalten:

- In der Kurzfassung sowie den Abschnitten I 5.2 und II 1.3.3 war für das Krankheitsstadium metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom fälschlicherweise die Abkürzung mHRPC enthalten. Zudem war die Formulierung der Teilpopulation, für die keine Daten vorlagen, nicht vollständig. Die Formulierung wurde in *alle anderen Patienten im Anwendungsgebiet* geändert.

Die Änderungen haben keine Auswirkung auf das Fazit der 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
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	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
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.5
I Abkürzungsverzeichnis	I.6
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.8
I 2 Fragestellung.....	I.18
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.20
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.21
I 3.2 Studiencharakteristika	I.21
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.41
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.41
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.46
I 4.3 Ergebnisse	I.48
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.54
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.55
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.55
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.57
I 6 Literatur.....	I.60
I Anhang A Suchstrategien.....	I.63
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie AMPLITUDE	I.64
I Anhang B.1 Mortalität.....	I.64
I Anhang B.2 Morbidität.....	I.65
I Anhang B.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	I.69
I Anhang B.4 Nebenwirkungen	I.70
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.74
I Anhang D Ergänzend dargestellte Ergebnisse zum Endpunkt symptomatische Progression	I.82
I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.84

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Niraparib/Abirateronacetat + P + ADT..	I.9
Tabelle 3: Niraparib/Abirateronacetat + P + ADT – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.17
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Niraparib/Abirateronacetat + P + ADT	I.18
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT	I.21
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT	I.22
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen –RCT, direkter Vergleich: Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT	I.24
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT, Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen	I.31
Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT, Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen.....	I.33
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT, Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen	I.36
Tabelle 11: Angaben zu Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT, Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen	I.38
Tabelle 12: endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT	I.40
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT, Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen.....	I.42

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT, Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen	I.47
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT, Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen	I.49
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT, Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen	I.55
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT, Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen	I.58
Tabelle 18: Niraparib/Abirateronacetat + P + ADT – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.59
Tabelle 19: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT, Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen	I.75
Tabelle 20: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT, Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen	I.77
Tabelle 21: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT, Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen	I.78
Tabelle 22: Abbrüche wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente) – RCT, direkter Vergleich: Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT, Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen	I.80
Tabelle 23: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT, Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen	I.82

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben	I.64
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) – erste Verschlechterung um $\geq 1,5$ Punkte	I.65
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzintensität (BPI-SF Items 3– 6) (ergänzende Darstellung) – erste Verschlechterung um $\geq 1,5$ Punkte	I.66
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g) – erste Verschlechterung um $\geq 1,5$ Punkte.....	I.67
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der EQ-5D- VAS – erste Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	I.68
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des FACT-P Gesamtscores – 1. Verschlechterung um $\geq 23,4$ Punkte.....	I.69
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtrate SUEs.....	I.70
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtrate schwere UEs (CTCAE- Grad ≥ 3)	I.71
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtrate Abbruch wegen UEs (mind. eine Therapiekomponente)	I.72
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtrate Anämie (PT, schwere UE).....	I.72
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtrate Hypertonie (PT, schwere UE).....	I.73
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt symptomatische Progression.....	I.83

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Androgendeprivationstherapie
AML	akute myeloische Leukämie
BPI-SF	Brief Pain Inventory-Short Form
BRCA	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen
CDK12	Cyclin-Dependent Kinase 12 Gene
CT	Computertomografie
EBRT	External Beam Radiotherapy
eCRF	elektronischen Erfassungsbogen (electronic Case Report Form)
EPAR	European Public Assessment Report
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GnRH	Gonadotropin freisetzendes Hormon
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HRR	Homologe Rekombinationsreparatur
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISUP	International Society of Urological Pathology
MDS	myelodysplastisches Syndrom
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
mCRPC	metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
mHSPC	metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom
MRT	Magnetresonanztomografie
P	Prednison oder Prednisolon
PRO-CTCAE	Patient-reported Outcome – Common Terminology Criteria for Adverse Events
PRS	Pain Related Scale
PSA	prostataspezifisches Antigen
PSMA-PET/CT	prostataspezifisches Membranantigen-Positronenmissionstomografie
PT	Bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

Abkürzung	Bedeutung
RR	relatives Risiko
rPFS	radiografisches Progressionsfreies Überleben
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	Systemorganklassen
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TOI	Trial Outcome Index
UE	unerwünschtes Ereignis
UESI	unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

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)	▪ 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
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. 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. 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. 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	

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 alle anderen Patienten im Anwendungsgebiet 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 99mTc-Skelettszintigrafie für Knochenmetastasen nachgewiesene Metastasierung der Erkrankung für den Studieneinschluss akzeptiert. Außerdem musste bei Patienten mit nur 1 Knochenläsion in der 99mTc-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 Prüferinnen und Prüfer 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 Prüferinnen und Prüfer 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
- krebsbedingte Morbiditätsereignisse (zum Beispiel: Frakturen [symptomatisch und / oder pathologisch], Rückenmarkskompression, Harnwegsobstruktionen)
- Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebsymptomen
- Einsatz anderer krebsbedingter 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 alle anderen Patienten im Anwendungsgebiet 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 alle anderen Patienten im Anwendungsgebiet 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)	▪ 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 alle anderen Patienten im Anwendungsgebiet: Zusatznutzen nicht belegt
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. 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. 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. 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 viszerale Metastasen 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		

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 (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 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Niraparib/Abirateronacetat + P + ADT

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit mHSPC und BRCA1/2-Mutationen (Keimbahn und / oder somatisch)	▪ 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
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. 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. 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. 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	

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, ohne auf die Option einer Kombination mit Prednisolon einzugehen. In der vorliegenden Situation bleibt dies ohne Konsequenz. 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.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Niraparib/Abirateron (Stand zum 02.02.2026)
- bibliografische Recherche zu Niraparib/Abirateron (letzte Suche am 02.02.2026)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Niraparib/Abirateron (letzte Suche am 09.02.2026)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Niraparib/Abirateron (letzte Suche am 06.02.2026)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Niraparib/Abirateron (letzte Suche am 30.03.2026),
Suchstrategien siehe I Anhang A

Der pU listet im Dossier die noch laufende Studie ProBio auf, an der er finanziell beteiligt ist. In die Studie wurden Patienten mit mHSPC und metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) eingeschlossen und auf Interventions- und Kontrollarm randomisiert. Im Interventionsarm wurden sie abhängig von Biomarkern auf verschiedene Behandlungen randomisiert. Im Kontrollarm erhielten Patienten Standard of Care in Abhängigkeit von nationalen Leitlinien. In beiden Armen war eine Therapie mit Abirateronacetat + Prednison möglich, im Interventionsarm u. a. mit Niraparib/Abirateronacetat + Prednison. Für Patienten mit mHSPC ist u. a. ein Vergleich der Arme Niraparib/Abirateronacetat + Prednison und Standard of Care (darunter u. a. Abirateronacetat + Prednison) vorgesehen. In Modul 4 A schließt der pU die Studie ProBio für die vorliegende Nutzenbewertung mit der Begründung aus, dass noch keine Ergebnisse für die Patienten mit mHSPC vorliegen [2]. Bisher liegt eine Veröffentlichung zu Patienten mit mCRPC vor [3]. Auf Basis der vorliegenden Informationen wäre als Komparator für die vorliegende Fragestellung allenfalls die Teilpopulation der Patienten mit mHSPC relevant, die im Kontrollarm eine Therapie erhalten haben, die der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht, bzw. im Interventionsarm im Falle der Biomarkerabhängigen Randomisierung auf Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren eine Therapie erhalten haben, die der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Dies setzt aber voraus, dass die Wahl der Therapie in beiden Fällen vor der Randomisierung getroffen wurde. Im öffentlich verfügbaren Studienprotokoll [4] gibt es keine Angaben dazu. Auf Basis der vorliegenden Informationen ist jedoch davon auszugehen, dass die Wahl der Therapie durch die Prüferin oder den Prüfer nach Randomisierung auf

Basis der lokalen Erstattungsmodalitäten bzw. Verfügbarkeiten erfolgte. Somit wären die Daten für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung nicht geeignet.

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

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

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
67652000PCR3002 (AMPLITUDE ^d)	ja	ja	nein	ja [5,6]	ja [7-9]	ja [10,11]
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. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. ADT: Androgendeprivationstherapie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
AMPLITUDE	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patienten mit mHSPC ^b mit HRR-Mutationen ^c und ▪ ECOG-PS ≤ 2 ▪ Beginn einer ADT ≥ 14 Tage vor Randomisierung	Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT (N = 348) Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT (N = 348) davon relevante Teilpopulation^d: Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT (n = 58) Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT (n = 50)	Screening: bis zu 35 Tage Behandlung: bis zur Krankheitsprogression^e, nicht akzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Beendigung der Studie durch den Sponsor Nachbeobachtung^f: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod oder Ende der Studie (einschließlich der optionalen Open-Label-Extensions- und Long-Term-Extensionsphasen)	Zentren^g in Argentinien, Australien, Belarus, Belgien, Brasilien, Bulgarien, China, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Kanada, Malaysia, Mexiko, Neuseeland, Niederlande, Polen, Portugal, Russland, Schweden, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Thailand, Tschechien, Türkei, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 12/2020–laufend Datenschnitte: ▪ 07.01.2025^h ▪ 03.10.2025ⁱ	primär: rPFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b. Nachweis bei Weichteil-Läsionen durch ein CT oder ein MRT oder bei Knochenläsionen durch 99mTc-Skelettszintigrafie. Bei Patienten mit nur 1 Knochenläsion in der 99mTc-Skelettszintigrafie und keiner weiteren nicht nodalen Metastase musste eine Bestätigung der Knochenmetastase durch ein CT oder ein MRT erfolgen. Patienten mit ausschließlich Lymphknotenmetastasen waren nicht geeignet. c. mindestens 1 der aufgeführten schädlichen Keimbahn- oder somatischen HRR-Genveränderungen: BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, PALB2, RAD51B, RAD54L d. Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen, 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 viszerale Metastasen e. von der Prüferärztin oder vom Prüferarzt festgestellte radiografische Progression oder klinische Progression; lokale Symptome allein (z. B. erhöhte PSA-Werte) rechtfertigen keinen Behandlungsabbruch, der Progress bei ansteigenden PSA-Werten muss radiografisch bestätigt werden. Falls ein Patient mit radiologischer Progression allerdings nach Ansicht der Prüferärztin oder des Prüferarztes von einer Weiterbehandlung profitiert, kann die Behandlung fortgesetzt werden. f. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben. g. Im Studienbericht werden 262 bzw. 400 Zentren genannt, in Modul 4 A 205 bzw. 387 Zentren. Worauf diese Diskrepanzen beruhen und weshalb jeweils 2 Anzahlen genannt werden, geht aus den vorliegenden Informationen nicht hervor. Es wird vermutet, dass die jeweils kleinere Zahl diejenigen Zentren umfasst, in denen tatsächlich Patienten rekrutiert wurden. h. 1. präspezifizierte Interimsanalyse für den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben, geplant nach ca. 170 Ereignissen (bezogen auf die Gesamtpopulation) i. 2. präspezifizierte Interimsanalyse für den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben, geplant nach ca. 255 Ereignissen (bezogen auf die Gesamtpopulation); die finale Analyse ist nach dem Auftreten von 389 Ereignissen (bezogen auf die Gesamtpopulation) geplant. ADT: Androgendeprivationstherapie; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; BRIP1: Interacting Protein C-terminal Helicase 1 gene; CDK12: Cyclin-Dependent Kinase 12 Gene; CHEK2: Checkpoint Kinase 2 gene; CT: Computertomografie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FANCA: Fanconi Anemia Complementation Group A gene; HRR: Homologe Rekombinationsreparatur; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; MRT: Magnetresonanztomografie; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patienten; PALB2: Partner and Localizer of BRCA2 gene; PSA: Prostataspezifisches Antigen; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RAD51B: RAD51 paralog B gene; RAD54L: RAD54-Like gene; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; rPFS: Radiografisches Progressionsfreies Überleben; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen –RCT, direkter Vergleich:
Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison^a + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison^a + ADT (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
AMPLITUDE	Niraparib/Abirateronacetat (200 mg/1000 mg) Wirkstoffkombination: 1-mal täglich 2 Tabletten mit je 100 mg Niraparib und 500 mg Abirateronacetat, oral + Placebo (1-mal täglich 4 Tabletten), oral + Prednison^a 5 mg 1-mal täglich 1 Tablette, oral + ADT^b	Placebo (1-mal täglich 2 Tabletten), oral + Abirateronacetat 1000 mg (1-mal täglich 4 Tabletten mit je 250 mg), oral + Prednison^a 5 mg 1-mal täglich 1 Tablette, oral + ADT^b
Dosisanpassung ▪ Niraparib, Abirateronacetat: bei Toxizität 1 Dosisreduktion und Therapieunterbrechungen / -abbruch^{c, d} erlaubt: ▫ Niraparib / Placebo: Dosisreduktion auf 100 mg täglich^e ▫ Abirateronacetat / Placebo: Dosisreduktion auf 500 mg täglich^e ▪ Prednison: ▫ bei refraktärer mineralokortikoidbedingter Toxizität Dosissteigerung um 5 mg/Tag ▫ Dosis kann bei Reduktion der anderen Wirkstoffe unverändert bleiben; bei Abbruch von Abirateronacetat ebenfalls Beendigung der Prednison-Gabe		

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen –RCT, direkter Vergleich:
Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison^a + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison^a + ADT (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	Vorbehandlung <u>erforderlich</u> ▪ ADT (medikamentös oder chirurgisch) für ≥ 14 Tage vor Randomisierung^{f, g} (maximale Dauer 6 Monate) und während der Studienbehandlung <u>erlaubt</u> ▪ bei mHSPC: ▫ Docetaxel, maximal 6 Zyklen mit letzter Dosis ≤ 3 Monate vor Randomisierung^h ▫ maximal 1 Bestrahlungⁱ, maximal 1 chirurgischer Eingriff zur Symptomkontrolle des Prostatakarzinoms ▫ Abirateronacetat + P bis zu maximal 45 Tage vor Randomisierung ▫ Ketoconazol bis zu maximal 2 Wochen vor Randomisierung ▪ bei lokalisiertem Prostatakrebs: ▫ radikale Prostatektomie mit oder ohne Lymphknotendisektion ▫ Strahlentherapie ▫ andere lokal ausgerichtete Behandlungen der Prostata gemäß den institutionellen Behandlungsstandards ▫ Antiandrogene der ersten Generation^g <u>nicht erlaubt</u> ▪ PARP-Inhibitoren ▪ AR-gerichtete Therapie (z. B. Apalutamid, Enzalutamid, Darolutamid) ▪ Immuntherapie ▪ ≤ 28 Tage vor Randomisierung: Transfusion (Blutplättchen oder rote Blutkörperchen), hämatopoetische Wachstumsfaktoren, größere chirurgische Eingriffe ▪ ≤ 30 Tage vor der 1. Dosis der Studienmedikation: Prüfmaßnahme (einschließlich Prüfpfistoffe) oder ein invasives medizinisches Prüfgerät Erlaubte Begleitbehandlung ▪ Transfusionen und hämatopoetische Wachstumsfaktoren gemäß den institutionellen Praxisrichtlinien ▪ chirurgische Eingriffe und Verfahren^j aufgrund einer lokalen Progression Nicht erlaubte Begleitbehandlung ▪ langfristige Gabe systemischer Kortikosteroide (> 5 mg Prednison oder Äquivalent)^k ▪ andere Prüfpräparate oder andere Antikrebstherapien (z. B. Immun- oder Chemotherapien) ▪ andere systemische Wirkstoffe, die auf die Androgenachse abzielen (z. B. Anti-Androgene, CYP17-Inhibitoren)^l ▪ Testosteron ▪ Diethylstilbestrol oder ähnliche Östrogenrezeptor-Agonisten ▪ Spironolacton ▪ Radiopharmaka wie Radium-223, Strontium oder Samarium ▪ starke CYP3A4-Induktoren	

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen –RCT, direkter Vergleich:
Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison^a + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison^a + ADT (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	a. In Ländern, in denen Prednison nicht verfügbar ist, kann Prednisolon verabreicht werden, es haben jedoch alle Patienten Prednison erhalten. b. Fortsetzung der erforderlichen ADT aus der Vorbehandlung c. Im Interventionsarm kann bei Unterbrechung oder Abbruch eines Wirkstoffes der Wirkstoffkombination aufgrund von Toxizität der andere Wirkstoff (als äquivalentes Einzelpräparat) weitergegeben werden. d. Bei bestehender Dosisreduktion von Niraparib auf 100 mg/Tag und anhaltender nicht hämatologischer Toxizität ($\geq$ Grad 3) > 28 Tage erfolgte der Therapieabbruch von Niraparib. e. Im Interventionsarm besteht die Möglichkeit, sowohl die Wirkstoffkombination zu reduzieren (statt der täglichen Einnahme von 2 Tabletten mit je 100 mg Niraparib/500 mg Abirateronacetat wird nur 1 Tablette eingenommen) als auch nur den Wirkstoff Niraparib (dafür steht eine schwächere Wirkstoffkombination zur Verfügung: 1-mal täglich 100 mg Niraparib/1000 mg Abirateronacetat) oder nur den Wirkstoff Abirateronacetat (durch die Kombination aus Einzelpräparaten) zu reduzieren. f. Patienten, die $\leq$ 28 Tage vor Randomisierung mit einem GnRH-Agonisten beginnen, müssen vor der Randomisierung für $\geq$ 14 Tage ein Anti-Androgen der ersten Generation einnehmen. Das Anti-Androgen muss vor der Randomisierung abgesetzt werden. g. Bei Patienten, die bei lokalisiertem Prostatakrebs eine ADT oder Antiandrogene bekommen, muss die Gesamtbehandlungsdauer $\leq$ 3 Jahre betragen und $\geq$ 1 Jahr vor der Randomisierung abgeschlossen sein. h. Der Patient muss außerdem vor Randomisierung nach Beurteilung der Prüferin oder des Prüfers anhand von Bildgebung und / oder des PSA auf Docetaxel ansprechen (stabiles oder besseres Ansprechen). i. Die Bestrahlung muss vor der Randomisierung abgeschlossen sein. j. transurethrale Resektion der Prostata und das Einsetzen von Harnleiter-Stents oder lokale Bestrahlung k. Systemische Kortikosteroide $\leq$ 4 Wochen (einschließlich Taper) und lokale Steroide sind bei klinischer Indikation erlaubt. l. Ausnahme: Fortsetzen der Therapie mit GnRH-Analoga ADT: Androgendeprivationstherapie; AR: Androgenrezeptor; CYP17: 17α Hydroxylase; CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; P: Prednison oder Prednisolon; PARP: Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase; PSA: Prostataspezifisches Antigen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

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 $\leq$ 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.

Als Vorbehandlung durften die Patienten im metastasierten Stadium bis zu 6 Zyklen Docetaxel mit letzter Dosis $\leq$ 3 Monate vor Randomisierung, maximal 1 Bestrahlung und maximal 1

chirurgischen Eingriff zur Symptomkontrolle des Prostatakarzinoms erhalten haben. Zudem durften die Patienten bis maximal 45 Tage vor Randomisierung mit Abirateronacetat + P vorbehandelt sein.

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 [12].

Die empfohlenen Kontrolluntersuchungen aus den Fachinformationen zu Niraparib/Abirateronacetat und Abirateronacetat wurden in der Studie AMPLITUDE weitestgehend umgesetzt.

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. Für Patienten im Interventionsarm war eine Weiterbehandlung mit Niraparib/Abirateronacetat + P + ADT im Rahmen einer offenen Extensionsphase möglich. Patienten aus dem Vergleichsarm konnten im Rahmen der offenen Extensionsphase eine Behandlung mit Niraparib/Abirateronacetat + P + ADT oder weiterhin Abirateronacetat + P + ADT erhalten.

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 gemäß der Definition in der Zulassungsstudie

LATITUDE [13] für Abirateronacetat (in Kombination mit P und einer konventionellen ADT) innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung mit einem mHSPC diagnostiziert wurden. Die Kriterien für die Bildung der Teilpopulation mit Hochrisiko-mHSPC gehen aus der Beschreibung des pU nicht eindeutig hervor. Er beschreibt in Modul 4 A ebenfalls die Kriterien für ein Hochrisiko-mHSPC aus der Studie LATITUDE. Das Vorliegen eines Hochrisiko-mHSPC ist dort über das Vorhandensein von mindestens 2 der 3 folgenden Risikofaktoren definiert:

- Gleason-Score ≥ 8 ,
- Vorliegen von ≥ 3 Läsionen in der Skelettszintigrafie und
- Vorliegen von messbaren viszerale Metastasen.

Den Patientencharakteristika Tabelle 9 ist zu entnehmen, dass 94 % der Patienten in der Teilpopulation einen Gleason-Score ≥ 8 aufweisen und 23 % viszerale Metastasen. Angaben zum Anteil der Patienten mit ≥ 3 Läsionen in der Skelettszintigrafie liegen im Dossier nicht vor, lediglich die Information, dass 69 % der Patienten ≥ 10 Knochenmetastasen aufweisen. Aus den vom pU bereitgestellten Informationen zur Teilpopulation aus der Studie AMPLITUDE in Modul 4 A geht deshalb nicht eindeutig hervor, wie hoch der Anteil der Patienten ist, die 2 der 3 Hochrisikokriterien aus der Studie LATITUDE erfüllen. Ob die für das Dossier gebildete Teilpopulation mit Hochrisiko-mHSPC aus der Studie AMPLITUDE anhand der oben genannten Kriterien aus der Studie LATITUDE gebildet wurde, bleibt auf Basis der vom pU vorgelegten Informationen unklar.

Die S3-Leitlinie enthält verschiedene Klassifikationssysteme für die Definition eines Hochrisiko-mHSPC. In diesen werden ein Gleason-Score ≥ 8 bzw. International-Society-of-Urological-Pathology(ISUP)-Grad ≥ 4 , ein prostataspezifisches Antigen(PSA) > 20 ng/ml oder ein Primärtumor mit T3/T4-Staging als Risikofaktoren genannt, die je nach Klassifikationssystem einzeln oder in Kombination ein hohes bzw. sehr hohes Risiko begründen können [14].

Mit einem Gleason-Score ≥ 8 weist der Großteil (94 %) der Patienten in der gebildeten Teilpopulation einen der zentralen Faktoren für ein hohes Risiko auf. Wenngleich dieser gemäß S3-Leitlinie auch isoliert zur Hochrisikoklassifikation betrachtet werden kann, war dies auf Basis der vorliegenden Informationen vermutlich nicht alleiniges Kriterium zur Bildung der Teilpopulation durch den pU. Die Größe der Teilpopulation auf Basis eines Gleason-Scores ≥ 8 als alleiniges Kriterium bleibt unklar.

Es verbleibt insgesamt die Unsicherheit, anhand welcher Kriterien die in Modul 4 A vorgelegte Teilpopulation mit Hochrisiko-mHSPC gebildet wurde. Da es in den Leitlinien jedoch kein einheitlichen 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 alle anderen Patienten im Anwendungsgebiet liegen demnach keine Daten vor.

Datenschnitte

Im Dossier legt der pU Analysen zu 2 präspezifizierten Datenschnitten vor:

- 1. Interimsanalyse vom 07.01.2025
- 2. Interimsanalyse vom 03.10.2025

Für den primären Endpunkt rPFS waren keine Interimsanalysen geplant. Die finale Analyse dieses Endpunkts erfolgte zum Zeitpunkt der 1. Interimsanalyse.

Zur 1. Interimsanalyse vom 07.01.2025 liegen im Dossier nur Ergebnisse für das rPFS vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der 2. Interimsanalyse herangezogen. Die finale Analyse soll nach 389 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation der Patienten mit HRR-Mutation durchgeführt werden.

Weitere Limitationen der Studie AMPLITUDE

Detektion von Metastasen

Es wurde eine mittels Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT) für Weichteilgewebe und mittels 99mTc-Skelettszintigrafie für Knochenmetastasen nachgewiesene Metastasierung der Erkrankung für den Studieneinschluss akzeptiert. Außerdem musste bei Patienten mit nur 1 Knochenläsion in der 99mTc-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 [14]. 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 [15]. 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 [16]. 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 [11]. 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 Prüferärztinnen und Prüferärzte 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 Prüferärztinnen und Prüferärzte 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

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

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich:
Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT, Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
AMPLITUDE	
Mortalität Gesamtüberleben	bis zum Tod, Lost to Follow-up, Widerruf der Einwilligung oder Studienende
Morbidität symptomatische Progression	bis zum Tod, Lost to Follow-up, Widerruf der Einwilligung oder Studienende
Schmerz (BPI-SF) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis 1 Jahr nach der letzten Dosis der Studienmedikation ^a
gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)	bis 1 Jahr nach der letzten Dosis der Studienmedikation ^a
Nebenwirkungen alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder vor Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie
a. Für die Endpunkte Schmerz (BPI-SF) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P) gibt der pU in Modul 4 A eine geplante Nachbeobachtung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder vor Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie an. Auf Basis der Behandlungsdauer und der tatsächlichen Beobachtungszeiten der Endpunkte Schmerz (BPI-SF), Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P; siehe Tabelle 10) ist unklar, bis wann diese Endpunkte tatsächlich erhoben wurden. ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte stärkster Schmerz, Beeinträchtigung durch Schmerz, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie für die Endpunkte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage bzw. 1 Jahr) erhoben wurden. Für diese Endpunkte liegen daher nur Daten für den verkürzten Beobachtungszeitraum vor. 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 Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Hinzu kommen diskrepante Angaben 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) 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). 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; siehe Tabelle 10) 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 (siehe Abschnitt I 4.2).

Patientencharakteristika

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

Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT, Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Niraparib/Abirateron- acetat + Placebo + Prednison + ADT N = 58	Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT N = 50
AMPLITUDE		
Alter [Jahre], MW (SD)	68 (9)	65 (9)
Abstammung, n (%)		
kaukasisch	29 (50)	28 (56)
asiatisch	25 (43)	22 (44)
schwarz oder afroamerikanisch	1 (2)	0 (0)
andere	3 (5)	0 (0)
ECOG Performance Status, n (%)		
0	41 (71)	32 (64)
1	14 (24)	18 (36)
2	3 (5)	0 (0)
Gleason-Score zum Zeitpunkt der initialen Diagnose, n (%)		
4 + 3	1 (2)	2 (4)
≥ 8	54 (93)	48 (96)
unbekannt	3 (5)	0 (0)
BPI-SF Schmerzscore (stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden) zu Baseline, n (%)		
0	28 (48)	22 (44)
1–3	16 (28)	18 (36)
> 3	14 (24)	10 (20)
Anzahl der Knochenläsionen, n (%)		
≤ 10	17 (29)	16 (32)
> 10	41 (71)	34 (68)
vorherige Behandlung mit Abirateron im mHSPC, n (%)		
ja	12 (21)	4 (8)
nein	46 (79)	46 (92)
Dauer der ADT-Vorbehandlung [Monate]		
Median [Min; Max]	1,4 [0,3; 2,9]	1,7 [0,7; 3,7]
Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn, n (%)		
Knochenmetastasen	58 (100)	49 (98)
nur Knochenmetastasen	20 (34)	17 (34)
viszeral	14 (24)	11 (22)
Nebenniere	1 (2)	1 (2)
Leber	4 (7)	1 (2)

Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT, Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Niraparib/Abirateron- acetat + Placebo + Prednison + ADT N = 58	Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT N = 50
Lunge	11 (19)	10 (20)
Lymphknoten	33 (57)	28 (56)
Weichteilgewebe ^a	3 (5)	7 (14)
Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate]		
MW (SD)	2,3 (0,4)	2,4 (0,5)
Median [Min; Max]	2,3 [1,1; 2,9]	2,5 [1,3; 3]
Zeit zwischen Diagnose einer Metastase und Randomisierung [Monate]		
MW (SD)	2,2 (0,7)	2,2 (0,6)
Median [Min; Max]	2,1 [0,4; 5,6]	2,3 [1,2; 3,4]
Art der vorherigen ADT im mHSPC, n (%)		
medikamentöse Kastration	58 (100)	47 (94)
chirurgische Kastration	0 (0)	3 (6)
Vortherapien, n (%)		
vorherige Prostatektomie ^b	3 (5)	2 (4)
vorherige AR-Signalweg-Inhibitoren	12 (21)	4 (8)
vorherige Radiotherapie	6 (10)	2 (4)
Hormontherapie	58 (100)	47 (94)
anti-Androgen (1. Generation)	34 (59)	28 (56)
Genmutationen, n (%)		
BRCA1	9 (16 ^c)	9 (18 ^c)
BRCA2	48 (83 ^c)	40 (80 ^c)
BRCA1 + BRCA2	1 (2 ^c)	1 (2 ^c)
Therapieabbruch, n (%) ^d	32 (64)	40 (80)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
a. Weichteilläsionen sind Läsionen, die an anderen Stellen als den viszeralen, Lymphknoten- und Knochenkategorien auftreten. b. 5 Patienten erhielten nach der Erstdiagnose eines mHSPC nach Einschätzung der Prüffärztin oder des Prüfarztes und aus individuellen patientenspezifischen Gründen eine Prostatektomie. c. eigene Berechnung d. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patienten): Krankheitsprogression (16 [27,6 %] vs. 33 [66,0 %]), UEs (12 [20,7 %] vs. 1 [2,0 %]), Verweigerung der weiteren Behandlung (3 [5,2 %] vs. 5 [10,0 %]).		

Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT, Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Niraparib/Abirateron- acetat + Placebo + Prednison + ADT N = 58	Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT N = 50
ADT: Androgendeprivationstherapie; AR: Androgenrezeptor; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den beiden Behandlungsarmen weitgehend ausgeglichen. Die Patienten waren im Mittel 67 Jahre alt und mehrheitlich kaukasischer oder asiatischer Abstammung. Ein Anteil von 46 % der Patienten hatten zu Studienbeginn einen BPI-SF Item 3 (stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden) von 0. Alle Patienten der Teilpopulation wiesen eine BRCA1/2-Mutation und zum Zeitpunkt der Diagnose des mHSPC Metastasen auf. Die häufigsten Metastasen waren Knochenmetastasen, die bei 99 % der Patienten auftraten. Lymphknotenmetastasen wiesen 56 % der Patienten auf, viszerale Metastasen 23 % der Patienten. 94 % der Patienten hatten einen Gleason-Score ≥ 8 . Zwischen der Erstdiagnose und der Randomisierung lagen im Median 2,4 Monate. Alle Patienten erhielten vor Randomisierung eine ADT. Ein Unterschied zeigt sich im Anteil an Patienten, die im Stadium mHSPC vor Randomisierung eine Vorbehandlung mit Abirateronacetat erhalten haben. Dieser ist im Interventionsarm mit 21 % vs. 8 % im Vergleichsarm höher. Mit 64 % vs. 80 % war der Anteil an Patienten, die die Therapie abbrachen, im Interventionsarm geringer.

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 + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT, Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen (mehreseitige Tabelle)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie / Endpunkt	Niraparib/Abirateron- acetat + Placebo + Prednison + ADT N = 58	Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT N = 50
Studie AMPLITUDE		
Behandlungsdauer ^a [Monate]		
Median [Q1; Q3]	32,0 [k. A.]	19,6 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^b		
Median [Q1; Q3]	40,5 [k. A.]	41,4 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität		
Symptomatische Progression ^b		
Median [Q1; Q3]	36,1 [k. A.]	36,2 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Schmerz (BPI-SF) ^c		
Median [Q1; Q3]	29,5 [k. A.]	20,4 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^c		
Median [Q1; Q3]	33,0 [k. A.]	25,7 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FACT-P ^c		
Median [Q1; Q3]	29,5 [k. A.]	20,4 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen ^d		
Median [Q1; Q3]	33,0 [k. A.]	20,6 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
a. Die Behandlungsdauer ergibt sich laut pU aus der Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Absetzen der Studienmedikation. b. Die Beobachtungsdauer wird anhand der reverse Kaplan-Meier-Methode berechnet, in der verstorbene Patienten zum Zeitpunkt des Todes zensiert, nicht verstorbene Patienten hingegen zum Zeitpunkt des Beobachtungsendes als Ereignis gewertet werden. c. Zeit zwischen Randomisierung und dem Tag der letzten vorliegenden Erhebung d. Zeit zwischen Randomisierung und 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation		

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich:
Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT, Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen (mehrseitige Tabelle)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie / Endpunkt	Niraparib/Abirateron- acetat + Placebo + Prednison + ADT N = 58	Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT N = 50
ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; k. A.: keine Angabe; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; N: Anzahl randomisierter Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala		

Die mediane Behandlungsdauer für die Patienten der relevanten Teilpopulation lag zum Datenschnitt vom 03.10.2025 im Interventionsarm mit 32,0 Monaten deutlich über der medianen Behandlungsdauer von 19,6 Monaten im Vergleichsarm. Unsicherheiten bezüglich der geplanten und tatsächlichen Nachbeobachtungsdauer der Endpunkte Schmerz (BPI-SF), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P-Gesamtscore) sind im Abschnitt zur geplanten Dauer der Nachbeobachtung beschrieben.

Folgetherapien

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

Tabelle 11: Angaben zu Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT, Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT	Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT
	N = 58	N = 50
Studie AMPLITUDE		
Patienten mit Folgetherapie	20 (34,5)	32 (64,0)
Chemotherapie	15 (25,9)	20 (40,0)
Docetaxel	15 (25,9)	20 (40,0)
Cabazitaxel	5 (8,6)	0 (0)
Carboplatin	3 (5,2)	2 (4,0)
Cisplatin	1 (1,7)	1 (2,0)
Cyclophosphamid	0 (0)	1 (2,0)
Etoposid	0 (0)	1 (2,0)
Androgenrezeptor-gerichtete Therapien	7 (12,1)	12 (24,0)
Enzalutamid	5 (8,6)	9 (18,0)
Apalutamid	1 (1,7)	1 (2,0)
Darolutamid	2 (3,4)	0 (0)
Rezvilutamid	0 (0)	1 (2,0)
Hormonelle Therapien		
Abirateron	0 (0)	4 (8,0)
PARP-Inhibitoren	2 (3,4)	13 (26,0)
Olaparib	2 (3,4)	13 (26,0)
Talazoparib	0 (0)	1 (2,0)
Radiopharmaka, u. a.:	2 (3,4)	3 (6,0)
Lutetium (Lu 177)	2 (3,4)	2 (4,0)
Immuntherapien	0 (0)	1 (2,0)
Sipuleucel-T	0 (0)	1 (2,0)
weitere Therapien, u. a.:		
Prednison/Prednisolon	1 (1,7)	4 (8,0)
ADT: Androgendeprivationstherapie; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; n: Anzahl Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PARP: Poly-ADP Ribose Polymerase; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In Modul 4 A legt der pU Angaben zu einzelnen Wirkstoffen jeglicher Folgetherapielinien vor. Angaben zu Wirkstoff(en) in der 1. Folgetherapie sowie Wirkstoffkombinationen fehlen. Die Wahl der Folgetherapie war in der Studie AMPLITUDE nicht eingeschränkt. Die Prüffärztin oder der Prüfarzt konnte bei Erreichen einer radiografischen Progression für die Auswahl der

Folgetherapie eine Aufhebung der Verblindung beantragen. Außerdem konnten Patienten die Behandlung mit Niraparib/Abirateronacetat + P + ADT unter radiografischem Progress fortsetzen, wenn sie keine klinische Progression aufwiesen und weiterhin einen klinischen Nutzen haben (siehe Abschnitt weitere Limitationen der Studie AMPLITUDE). Nach Abbruch der Studienmedikation erhielten 20 (34,5 %) Patienten im Interventionsarm und 32 (64,0 %) Patienten im Vergleichsarm eine Folgetherapie. 19 (32,8 %) vs. 33 (66,0 %) wiesen eine radiografische Progression auf. Es bleibt unklar, warum im Interventionsarm 1 Patient ohne radiografisches Progressionsereignis eine Folgetherapie erhalten hat.

Auf die Patienten mit radiografischer Progression bezogen, erhielten 78,9 % vs. 60,6 % der Patienten eine Chemotherapie mit Docetaxel, 10,5 % vs. 39,4 % Olaparib und 10,5 % vs. 6,1 % Lutetium (Lu 177). Es ist unklar, wie viele Patienten die Behandlung mit Niraparib/Abirateronacetat + P + ADT unter radiografischem Progress fortsetzten.

Maßgeblich für die Bewertung der verabreichten Folgetherapien in der Studie AMPLITUDE sind die Leitlinienempfehlungen für das kastrationsresistente Stadium des metastasierten Prostatakarzinoms unter Berücksichtigung einer Vortherapie mit Abirateronacetat und BRCA1/2-Mutation. Dazu zählen eine Monotherapie mit Olaparib, eine Chemotherapie mit Docetaxel (für Patienten, die in der Vortherapie kein Taxan erhalten haben und für die eine Chemotherapie geeignet ist) und Lutetium (Lu 177) Vipivotidtraxetan (für Patienten, die keine Chemotherapie bekommen können).

Die in der S3-Leitlinie genannten Wirkstoffe sind in den in Modul 4 A vorgelegten Angaben zu Folgetherapien enthalten. Es bleibt jedoch unklar, in welcher Folgetherapielinie die Patienten die genannten Wirkstoffe erhielten und ob diese in einer Wirkstoffkombination verabreicht wurden. Hinzu kommt, dass der Anteil der Patienten, die die Behandlung mit Niraparib/Abirateronacetat + P + ADT unter radiografischem Progress fortsetzten, wenn sie keine klinische Progression aufwiesen, unklar ist und die Patienten mit Weiterbehandlung mit der Studienmedikation im Interventionsarm nicht in den Angaben zu Folgetherapien enthalten sind. Somit kann der Einsatz der in Modul 4 A vorgelegten Wirkstoffe in der Folgetherapie nicht bewertet werden. Die daraus entstehende Unsicherheit bleibt in der vorliegenden Situation jedoch ohne Konsequenz.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

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

Tabelle 12: endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patienten	Behandelnde Personen			
AMPLITUDE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
ADT: Androgendeprivationstherapie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt, dass die Studie AMPLITUDE in 205 Studienzentren in 34 Ländern durchgeführt wurde, darunter 3 Studienzentren in Deutschland. Er führt aus, dass das mediane Alter bei Primärdiagnose von Patienten mit mHSPC in der Erstlinientherapie mit 70 Jahren [17] vergleichbar sei mit dem medianen Alter der Studienteilnehmer beider Arme (im Interventionsarm 68 Jahre und im Vergleichsarm 65 Jahre). Bezogen auf mHSPC Patienten mit HRR-Mutationen wiesen etwa die Hälfte der Patienten eine BRCA1/2-Mutationen auf; in der Studie AMPLITUDE bei 55,6 %. Der Großteil der Patienten in der Studie stamme aus Europa (47 %), in der relevanten Teilpopulation seien es 40 %. Vor- und Folgetherapien entsprächen dem deutschen Versorgungskontext und Leitlinienempfehlungen. Außerdem lägen keine Hinweise auf Unterschiede zwischen einzelnen Bevölkerungsgruppen in Bezug auf die Versorgung in Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken. Anhand dessen geht der pU davon aus, dass die Ergebnisse grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 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 EQ-5D VAS
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand des FACT-P-Gesamtscores
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - Schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente)
 - Patient-reported Outcome – Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE)
 - myelodysplastisches Syndrom (MDS; UEs)
 - akute myeloische Leukämie (AML; 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 + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT, Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen

Studie	Endpunkte													
	Gesamtüberleben	Symptomatische Progression ^a	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 ^b	Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente)	PRO-CTCAE	MDS (UEs)	AML (UEs)	Anämie (PT, schwere UEs ^b)	Hypertonie (PT, schwere UEs ^b)
AMPLITUDE	ja	nein ^c	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^d	nein ^e	nein ^e	ja	ja

a. zur Operationalisierung siehe nachfolgenden Textabschnitt
b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.
c. Daten nicht interpretierbar; zur Begründung siehe nachfolgenden Textabschnitt
d. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgenden Textabschnitt
e. Es liegen keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor.

ADT: Androgendeprivationstherapie; AML: akute myeloische Leukämie; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; MDS: myelodysplastisches Syndrom; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; PRO-CTCAE: Patient-reported Outcomes Version of the CTCAE; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Symptomatische Progression

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)

Der pU legt in Modul 4 A die präspezifizierte Analyse mit den oben genannten Teilkomponenten vor sowie eine Hauptanalyse, in der er die Komponente Zeit bis zur chronischen Opioidgabe ergänzt. In beiden Analysen wurde als Zeitpunkt des Ereignisses die Einleitung der jeweiligen Intervention gewertet. Zudem legt er eine Sensitivitätsanalyse zur Hauptanalyse vor, in der er als maßgeblichen Zeitpunkt des Ereignisses den Symptombeginn berücksichtigt.

Die symptomatische Progression ist grundsätzlich ein patientenrelevanter Endpunkt. Bei einzelnen Teilkomponenten gibt es jedoch Unsicherheiten und in der vorliegenden Datensituation sind die Ergebnisse der präspezifizierten Operationalisierung nicht interpretierbar. Dies wird nachfolgend begründet.

Aus dem elektronischen Erfassungsbogen (eCRF) geht hervor, dass dort mit der Erfassung symptomatischen Progressionsereignissen in Form der prädefinierten Interventionen in den Teilkomponenten alle unerwünschten Ereignisse, die damit in Verbindung stehen, dokumentiert werden sollten. Eine genaue Definition der Ereignisse, die als Symptom der Progression definiert wurden, liegt jedoch nicht vor. Die für die symptomatische Progression relevanten UEs sollten möglichst vorab definiert werden. Bei einer Erfassung über UEs wäre dies, wie in anderen Studien auch, über eine vorab definierte Liste relevanter PTs (bevorzugte Begriffe) 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 darüber hinaus erforderlich, dass die einzelnen Komponenten des Endpunkts zum einen patientenrelevant und zum anderen von ähnlicher Schwere sind. Für den kombinierten Endpunkt symptomatische Progression betrifft dies vor allem die Teilkomponente krebssbedingte Morbiditätsereignisse, da gemäß Angaben im eCRF auch Ereignisse wie pathologische (asymptomatische) Frakturen und Harnwegsobstruktionen in diese Teilkomponente eingehen können, die im Vergleich zu symptomatischen Frakturen, Rückenmarkskompression und Tumorsymptomen, die mit einer Strahlentherapie oder Operation verbunden sind, als nicht patientenrelevant (asymptomatische Frakturen) bzw. weniger schwer (Harnwegsobstruktionen) einzuordnen sind. Der pU legt in Anhang 4 H von Modul 4 A ergänzende Angaben zur Hauptanalyse vor, die zeigen, dass in diese Teilkomponente lediglich 1 Patient mit einer Harnwegsobstruktion eingegangen ist und diese einen Symptomgrad von 3 aufweist. Aus dem eCRF geht jedoch nicht hervor, welches Klassifikationssystem der Schweregradeinteilung (z. B. CTCAE) zugrunde liegt. Demnach kann nicht eingeschätzt werden, ob es sich um ein schweres Ereignis handelt. Es wird außerdem nicht aufgeklärt, ob pathologische und damit nicht unmittelbar patientenrelevante Frakturen in diese Teilkomponente eingegangen sind.

Die Teilkomponente Einsatz anderer krebssbedingter Eingriffe enthält Interventionen, die ebenfalls auf Symptome ganz unterschiedlichen Schweregrads zurückgehen können. Der pU

legt in Anhang 4 H von Modul 4 A ergänzende Informationen dazu vor, dass in dieser Teilkomponente ausschließlich Interventionen aufgrund von Harnwegssymptomen enthalten sind und diese vor allem einen Symptomgrad von 3 aufwiesen. Auf Basis dieser Informationen kann nicht eingeschätzt werden, wie hoch der Anteil an Patienten ist, die aufgrund eines nicht schweren Ereignisses in diese Teilkomponente eingegangen sind. Zudem enthält diese Teilkomponente gemäß Modul 4 A, Studienprotokoll und dem Studienbericht auch externe Strahlentherapien als symptomatische Progressionsereignisse. Diese konnten jedoch gemäß eCRF nicht erfasst werden und sind gemäß SAP ebenfalls nicht Teil der Teilkomponente. Somit ist unklar, ob in dieser Teilkomponente grundsätzlich auch externe Strahlentherapien als symptomatische Progressionsereignisse erfasst werden konnten.

Darüber hinaus sind in den vorgelegten Operationalisierungen über die Erfassung einer Intervention symptomatische Ereignisse einer Progression nicht umfassend abgebildet. Dies wird auch durch die vom pU vorgelegte Hauptanalyse, die zusätzlich die Komponente „Beginn einer chronischen Opioidgabe“ umfasst, nicht behoben. So wird mit der Hauptanalyse 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.

Das für den Endpunkt interessierende Ereignis ist der Zeitpunkt des Beginns der Symptomatik. Diese Kritik aus der vorherigen Dossierbewertung A23-107 [18] bzw. dem zugehörigen Addendum A24-33 [19] wird zwar durch die vom pU vorgelegte Sensitivitätsanalyse, die den Beginn der Symptomatik als maßgebliches Ereignis berücksichtigt, adressiert. Allerdings enthält die Sensitivitätsanalyse die Komponente „Beginn einer chronischen Opioidgabe“. Dies ist, wie oben beschrieben, nicht sachgerecht.

Die Erfassung der Komponente „Tod jeglicher Ursache“ wurde mit Studienprotokoll Amendment 4 vom 28.08.2023 bzw. eCRF Version 5 vom 10.08.2024 entfernt. Diese Änderung ist nicht nachvollziehbar, da die Teilkomponente Tod eine relevante Teilkomponente des Endpunkts symptomatische Progression darstellt.

Anhand der Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt symptomatische Progression (Abbildung 12) ist zu erkennen, dass beim Endpunkt symptomatische Progression zu Monat 18 12 (21 %) Zensierungen im Interventionsarm vs. 0 Zensierungen im Vergleichsarm vorliegen. Im Endpunkt Gesamtüberleben sind zu diesem Zeitpunkt 9 vs. 5 Todesereignisse eingetreten, 2 (3 %) vs. 0 Patienten wurden zensiert (siehe Abbildung 1). 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. Es sind Analysen mit der präspezifizierten Operationalisierung (ohne die Teilkomponente „Beginn einer chronischen Opioidgabe“) unter Berücksichtigung des Symptombeginns als maßgeblichen Zeitpunkt sowie der Todesereignisse als Teilkomponente des kombinierten Endpunkts notwendig. Zur Sicherstellung der unmittelbaren Patientenrelevanz der ursächlichen Symptome sind außerdem ergänzende Informationen zu deren Schweregrad und dem zugrundeliegenden Klassifikationssystem erforderlich. Die Ergebnisse zur präspezifizierten Analyse sind ergänzend in I Anhang D dargestellt.

Erfassung von Schmerz (BPI-SF)

In der Studie AMPLITUDE wird der Fragebogen BPI-SF zur Erfassung von Schmerz eingesetzt. Der pU legt aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Armen in Modul 4 A die Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 1,5$ Punkte im Vergleich zum Baselinewert der 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)

In Anhang 4 G von Modul 4 A stellt der pU zusätzlich die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung dar.

Außerdem legt er als separaten Endpunkt die Zeit bis zur Schmerzprogression vor. Die Schmerzprogression ist definiert als Anstieg von ≥ 2 Punkten im Vergleich zum Baselinewert in 2 aufeinanderfolgenden Visiten, die mindestens 3 Wochen auseinander liegen, im Item 3 des BPI-SF Fragebogens (stärkster Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden).

Aufgrund der verkürzten und zwischen den Armen unterschiedlichen Beobachtungszeiten (siehe Tabelle 10) wird jeweils die Operationalisierung der ersten Verschlechterung herangezogen. Die Operationalisierung der bestätigten Verschlechterung und die als separaten Endpunkt vorgelegte Zeit bis zur Schmerzprogression sind aus diesem Grund nicht für die Nutzenbewertung 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 aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Armen in Modul 4 A die Zeit bis zur 1. Verschlechterung vor. Dies ist sachgerecht.

PRO-CTCAE

Gemäß Studienprotokoll Amendment 1 vom 21.12.2020 wurde in der Studie AMPLITUDE das Instrument PRO-CTCAE hinzugefügt, um dessen Anwendung zu pilotieren und Erfahrung in der Anwendung bei dieser Patientengruppe zu sammeln. Der PRO-CTCAE wurde ausschließlich in Zentren in den USA und in englischer Sprache erhoben. Der pU beschreibt in Modul 4 A, dass er aus diesem Grund keine Ergebnisse zum PRO-CTCAE für die relevante Teilpopulation vorlegt. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

MDS und AML (UEs)

Die Endpunkte MDS und AML wurden in der Studie AMPLITUDE als unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESIs) erhoben. In Modul 4 A liegen keine Ergebnisse zu diesen Endpunkten für die relevante Teilpopulation vor. Dies bleibt ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

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

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial –RCT, direkter Vergleich: Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT, Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen

Studie	Studienebene	Endpunkte													
		Gesamtüberleben	Symptomatische Progression ^a	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 ^b	Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente)	PRO-CTCAE	MDS (UEs)	AML (UEs)	Anämie (PT, schwere UEs ^b)	Hypertonie (PT, schwere UEs ^b)
AMPLITUDE	N	N	– ^c	H ^d	H ^d	H ^d	H ^d	H ^d	H ^d	N ^e	– ^f	– ^g	– ^g	H ^d	H ^d
a. zur Operationalisierung siehe nachfolgenden Textabschnitt b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3. c. Daten nicht interpretierbar; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 d. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlichen Nachbeobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen e. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UE von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe nachfolgenden Abschnitt). f. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 g. Es liegen keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor. ADT: Androgendeprivationstherapie; AML: akute myeloische Leukämie; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; H: hoch; k. A.: keine Angabe; MDS: myelodysplastisches Syndrom; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; N: niedrig; PRO-CTCAE: Patient-reported Outcomes Version of the CTCAE; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala															

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

Die Daten zum Endpunkt symptomatische Progression sind nicht interpretierbar (siehe Abschnitt I 4.1).

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 (siehe Abschnitt I 3.2).

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 (siehe Abschnitt I 4.1).

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.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT mit Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT bei Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen 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 dargestellt. Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs auf Ebene der Systemorganklassen (SOCs) und PTs sind in I Anhang C dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT, Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Niraparib/Abirateron- acetat + Placebo + Prednison + ADT		Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT		Niraparib/Abirateron- acetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
AMPLITUDE					
Mortalität					
Gesamtüberleben	58	n. e. [32,13; n. b.] 23 (39,7)	50	36,04 [27,89; n. b.] 28 (56,0)	0,77 [0,44; 1,33]; 0,344
Morbidität					
symptomatische Progression			keine geeigneten Daten ^b		
Auftreten krebsbedingter Morbiditätsereignisse			keine geeigneten Daten ^b		
externe Strahlentherapie bei skelettalen oder beckenbezogenen Symptomen			keine geeigneten Daten ^b		
tumorbedingter orthopädisch- chirurgischer Eingriff			keine geeigneten Daten ^b		
Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebssymptomen			keine geeigneten Daten ^b		
Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe			keine geeigneten Daten ^b		

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT, Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Niraparib/Abirateron- acetat + Placebo + Prednison + ADT		Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT		Niraparib/Abirateron- acetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
stärkster Schmerz (BPI- SF Item 3) ^c	58	18,83 [11,96; n. b.] 30 (51,7)	50	21,16 [10,12; 40,54] 27 (54,0)	0,96 [0,56; 1,63]; 0,872
Schmerzintensität (BPI- SF Items 3–6) (ergänzend dargestellt) ^c	58	19,45 [14,52; n. b.] 28 (48,3)	50	21,16 [11,01; n. b.] 25 (50,0)	0,95 [0,55; 1,64]; 0,850
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g) ^c	58	33,22 [15,67; n. b.] 24 (41,4)	50	22,01 [10,12; n. b.] 26 (52,0)	0,83 [0,47; 1,45]; 0,506
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^d	58	16,62 [6,47; 37,78] 31 (53,4)	50	24,38 [14,88; n. b.] 25 (50,0)	1,26 [0,73; 2,16]; 0,400
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
FACT-P					
Gesamtscore ^e	58	n. e. [16,62; n. b.] 19 (32,8)	50	22,11 [11,60; n. b.] 24 (48,0)	0,65 [0,35; 1,22]; 0,177
körperliches Wohlbefinden ^f	58	17,45 [6,47; n. b.] 31 (53,4)	50	44,22 [11,04; n. b.] 24 (48,0)	1,33 [0,78; 2,29]
soziales / familiäres Wohlbefinden ^f	58	17,74 [8,35; 40,38] 31 (53,4)	50	11,04 [7,46; 25,82] 30 (60,0)	0,82 [0,49; 1,38]
emotionales Wohlbefinden ^g	58	14,98 [7,42; 29,80] 32 (55,2)	50	17,51 [6,47; n. b.] 25 (50,0)	1,12 [0,65; 1,93]
funktionales Wohlbefinden ^f	58	9,23 [3,65; 15,67] 37 (63,8)	50	11,04 [4,57; 36,96] 30 (60,0)	1,18 [0,72; 1,94]
Prostatakarzinom- spezifische Subskala ^h	58	n. e. [10,25; n. b.] 24 (41,4)	50	n. e. [14,88; n. b.] 22 (44,0)	1,11 [0,62; 2,00]

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT, Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Niraparib/Abirateron- acetat + Placebo + Prednison + ADT		Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT		Niraparib/Abirateron- acetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	58	0,46 [0,20; 0,53] 58 (100,0)	50	0,69 [0,39; 1,28] 49 (98,0)	–
SUEs	58	32,07 [14,46; n. b.] 29 (50,0)	50	n. e. [29,34; n. b.] 12 (24,0)	2,10 [1,07; 4,13]; 0,028
schwere UEs ⁱ	58	2,79 [1,87; 4,80] 51 (87,9)	50	21,12 [9,49; n. b.] 23 (46,0)	3,86 [2,31; 6,46]; < 0,001
Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente)	58	n. e. 13 (22,4)	50	n. e. 4 (8,0)	2,51 [0,81; 7,75]; 0,099
PRO-CTCAE			keine geeigneten Daten ^b		
weitere spezifische UEs					
MDS (UEs)				k. A. ^j	
AML (UEs)				k. A. ^j	
Anämie (PT, schwere UEs ⁱ)	58	n. e. 19 (32,8)	50	n. e. 2 (4,0)	9,96 [2,30; 43,04]; < 0,001
Hypertonie (PT, schwere UEs ⁱ)	58	n. e. [7,39; n. b.] 23 (39,7)	50	n. e. 5 (10,0)	4,62 [1,74; 12,22]; 0,001
a. HR und 95 %-KI aus stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach Krankheitsvolumen (hoch vs. niedrig) b. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 c. Zeit bis zur ersten Verschlechterung. Eine Zunahme um ≥ 1,5 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0–10). d. Zeit bis zur ersten Verschlechterung. Eine Abnahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0–100). e. Zeit bis zur ersten Verschlechterung. Eine Abnahme um ≥ 23,4 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0–156). f. Zeit bis zur ersten Verschlechterung. Eine Abnahme um ≥ 4,2 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0–28). g. Zeit bis zur ersten Verschlechterung. Eine Abnahme um ≥ 3,6 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0–24).					

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT, Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Niraparib/Abirateron- acetat + Placebo + Prednison + ADT		Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT		Niraparib/Abirateron- acetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
h. Zeit bis zur ersten Verschlechterung. Eine Abnahme um $\geq 7,2$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0–48). i. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 j. keine Angaben zur relevanten Teilpopulation vorhanden; laut Angaben in Modul 5 wurde 1 MDS/AML-Ereignis im Interventionsarm bei Patienten mit BRCA1/2-Mutation beobachtet ADT: Androgendeprivationstherapie; AML: akute myeloische Leukämie; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MDS: myelodysplastisches Syndrom; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PRO-CTCAE: Patient-reported Outcomes Version of the CTCAE; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Auf Basis der verfügbaren Informationen kann für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Hinweis und für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials / der eingeschränkten Ergebnissicherheit maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

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 (siehe Abschnitt I 4.1).

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.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird das folgende Subgruppenmerkmal betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und 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.

Für die vorliegende Nutzenbewertung liegt gemäß der oben beschriebenen Methodik für die eingeschlossenen Endpunkte und Operationalisierungen keine relevante Effektmodifikation vor.

I 5 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 [20].

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 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT, Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Niraparib/Abirateron-acetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	n. e. vs. 36,04 Monate HR: 0,77 [0,44; 1,33] p = 0,344	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
symptomatische Progression	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT, Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Niraparib/Abirateron-acetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3, Zeit bis zur 1. Verschlechterung)	18,83 vs. 21,16 Monate HR: 0,96 [0,56; 1,63] p = 0,872	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g, Zeit bis zur 1. Verschlechterung)	33,22 vs. 22,01 Monate HR: 0,83 [0,47; 1,45] p = 0,506	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Zeit bis zur 1. Verschlechterung)	16,62 vs. 24,38 Monate HR: 1,26 [0,73; 2,16] p = 0,400	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FACT-P Gesamtscore (Zeit bis zur 1. Verschlechterung)	n. e. vs. 22,11 Monate HR: 0,65 [0,35; 1,22] p = 0,177	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	32,07 vs. n. e. Monate HR: 2,10 [1,07; 4,13] HR: 0,48 [0,24; 0,93] ^d p = 0,028 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
schwere UEs	2,79 vs. 21,12 Monate HR: 3,86 [2,31; 6,46] HR: 0,26 [0,15; 0,43] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 2,51 [0,81; 7,75] p = 0,099	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
PRO-CTCAE	k. A. ^c	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT, Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Niraparib/Abirateron-acetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
MDS (UE)	k. A. ^e	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
AML (UE)	k. A. ^e	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Anämie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 9,96 [2,30; 43,04] HR: 0,10 [0,02; 0,43] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Hypertonie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 4,62 [1,74; 12,22] HR: 0,22 [0,08; 0,57] ^d p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens e. keine Angaben zur relevanten Teilpopulation vorhanden; laut Angaben in Modul 5 wurde 1 MDS/AML-Ereignis im Interventionsarm bei Patienten mit BRCA1/2-Mutation beobachtet ADT: Androgendeprivationstherapie; AML: akute myeloische Leukämie; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; MDS: myelodysplastisches Syndrom; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; PRO-CTCAE: Patient-reported Outcomes Version of the CTCAE; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT, Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
–	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ schwere UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ spezifische UEs (schwere UEs): Anämie, Hypertonie: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
Für die Endpunkte symptomatische Progression und PRO-CTCAE liegen keine geeigneten Daten vor. Für die Endpunkte MDS (UE) und AML (UE) liegen keine geeigneten Daten zur relevanten Teilpopulation vor.	
ADT: Androgendeprivationstherapie; AML: akute myeloische Leukämie; BRCA1/2: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen 1/2; MDS: myelodysplastisches Syndrom; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; PRO-CTCAE: Patient-reported Outcomes Version of the CTCAE; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

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 alle anderen Patienten im Anwendungsgebiet 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 alle anderen Patienten im Anwendungsgebiet nicht belegt.

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib/Abirateronacetat + P + ADT im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: 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)	▪ 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 alle anderen Patienten im Anwendungsgebiet: Zusatznutzen nicht belegt
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. 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. 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. 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 viszerale Metastasen 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		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für das gesamte Anwendungsgebiet beansprucht.

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. Karolinska Institutet. ProBio: A Biomarker Driven Study in Patients With Metastatic Prostate Cancer (ProBio) [online]. 2025 [Zugriff: 31.03.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03903835>.
3. De Laere B, Crippa A, Discacciati A et al. Androgen receptor pathway inhibitors and taxanes in metastatic prostate cancer: an outcome-adaptive randomized platform trial. Nat Med 2024; 30(11): 3291-3302. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03204-2>.
4. Karolinska Institutet. ProBio (NCT03903835, v4.1) trial protocol in: Supplementary information for "De Laere B, Crippa A, Discacciati A et al. Androgen receptor pathway inhibitors and taxanes in metastatic prostate cancer: an outcome-adaptive randomized platform trial. Nat Med 2024; 30(11): 3291-3302" [online]. 2021 [Zugriff: 11.05.2026]. URL: <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03204-2>.
5. Janssen Research & Development. A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Niraparib in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone for the Treatment of Participants with Deleterious Germline or Somatic Homologous Recombination Repair Gene-mutated Metastatic Castration-sensitive Prostate Cancer; study 67652000PCR3002; Interim Analysis 2 Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2026.
6. Janssen Research & Development. A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Niraparib in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone for the Treatment of Participants with Deleterious Germline or Somatic Homologous Recombination Repair Gene-mutated Metastatic Castration-sensitive Prostate Cancer; study 67652000PCR3002; PRO Report for IA#2 [unveröffentlicht]. 2026.
7. Janssen Cilag International. A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Niraparib in Combination with Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone for the Treatment of Participants with Deleterious Germline or Somatic Homologous Recombination Repair (HRR) Gene-Mutated Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer (mCSPC) [online]. 2026 [Zugriff: 31.03.2026]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506365-64-00>.

8. Janssen Research & Development. A Study of Niraparib in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone for the Treatment of Participants With Deleterious Germline or Somatic Homologous Recombination Repair (HRR) Gene-Mutated Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer (mCSPC) (AMPLITUDE) [online]. 2026 [Zugriff: 31.03.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04497844>.
9. Janssen-Cilag International. A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Niraparib in Combination with Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone for the Treatment of Participants with Deleterious Germline or Somatic Homologous Recombination Repair (HRR) Gene-Mutated Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer (mCSPC) [online]. [Zugriff: 31.03.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002209-25.
10. Attard G, Agarwal N, Graff JN et al. Niraparib and abiraterone acetate plus prednisone for HRR-deficient metastatic castration-sensitive prostate cancer: a randomized phase 3 trial. Nat Med 2025; 31(12): 4109-4118. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03961-8>.
11. European Medicines Agency. Assessment report; Akeega [online]. 2026 [Zugriff: 11.05.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/akeega-vr-0000282377-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
12. Viatris. Abirateron Mylan [online]. 12.2024 [Zugriff: 23.04.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/023801/abirateron-mylan>.
13. Fizazi K, Tran N, Fein L et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med 2017; 377(4): 352-360. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704174>.
14. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Prostatakarzinom [online]. 2025 [Zugriff: 23.04.2026]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom>.
15. Cornford P, Tilki D, van den Bergh RCN et al. Guidelines on Prostate Cancer [online]. 2026 [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://d56bochluxqgz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2026_2026-03-14-104356_ixav.pdf.
16. Johnson&Johnson. Akeega 50 mg/500 mg Filmtabletten; Akeega 100 mg/500 mg Filmtabletten [online]. 03.2026 [Zugriff: 23.04.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024194/akeega-50-mg-500-mg-100-mg-500-mg-filmtabletten>.

17. Wenzel M, Banek S, Chun FKH et al. [Contemporary treatment standards and trends of systemic therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer-implementing study data in clinical practice]. Urologie 2024; 63(12): 1259-1265. <https://doi.org/10.1007/s00120-024-02410-7>.

18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.
Niraparib/Abirateronacetat (Prostatakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V;
Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 23.02.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-107>.

19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.
Niraparib/Abirateronacetat (Prostatakarzinom); Addendum zum Projekt A23-107
(Dossierbewertung) [online]. 2024 [Zugriff: 06.05.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-33>.

20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden;
Version 8.0 [online]. 2025 [Zugriff: 07.01.2026]. URL: https://doi.org/10.60584/Allgemeine-Methoden_V8.0.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Niraparib/Abirateron

1. ClinicalTrials.gov

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

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

Suchstrategie
((niraparib OR MK-4827) AND (abiraterone OR CB-7630)) OR CJN-J67652001 [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
((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. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
niraparib, MK-4827, MK4827, CJN-J67652001, CJNJ67652001 [Contain any of these terms]

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie AMPLITUDE

I Anhang B.1 Mortalität

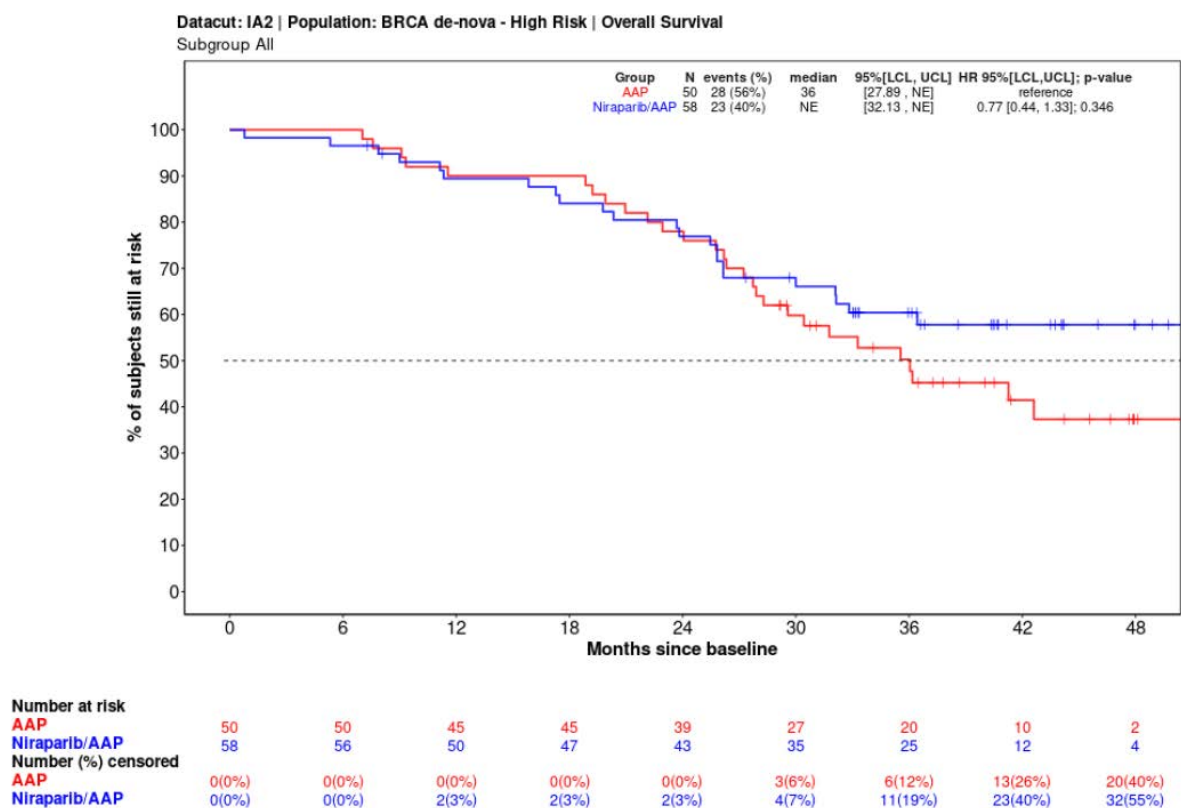


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie AMPLITUDE

I Anhang B.2 Morbidität

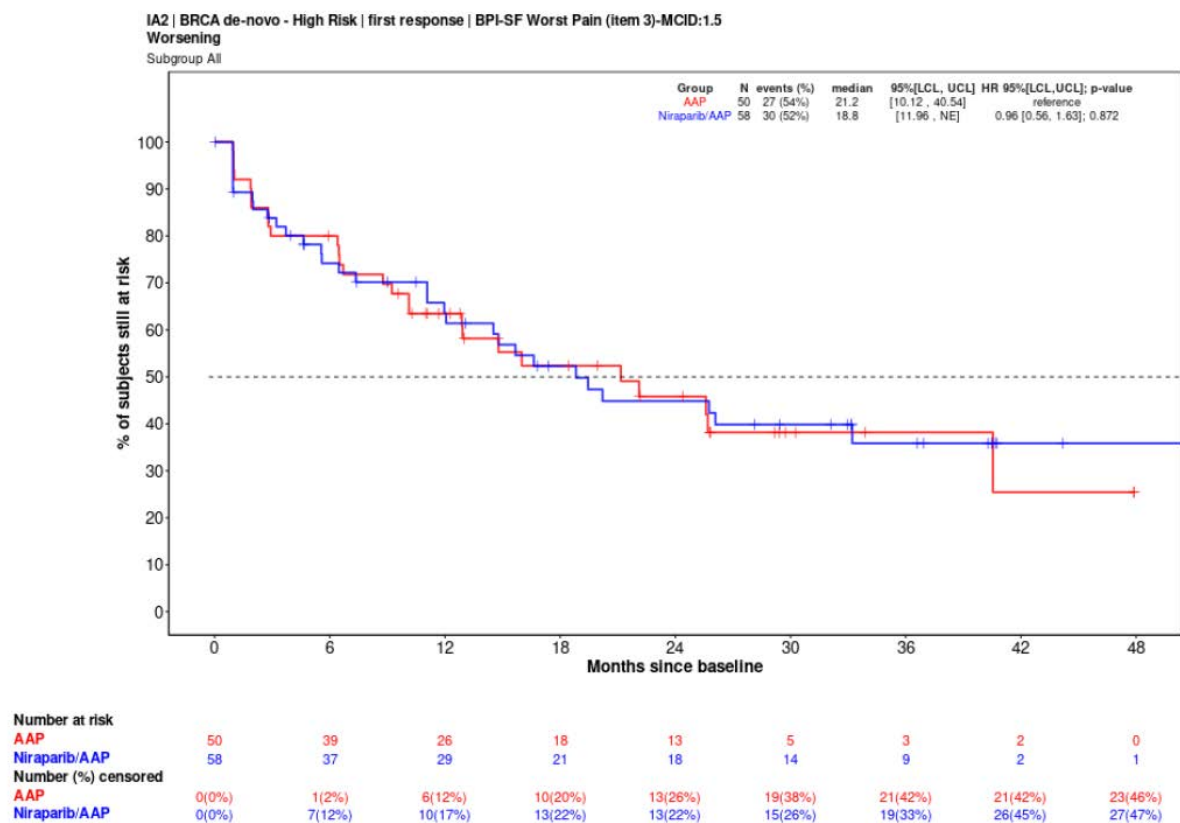


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) – erste Verschlechterung um $\geq 1,5$ Punkte in der Studie AMPLITUDE

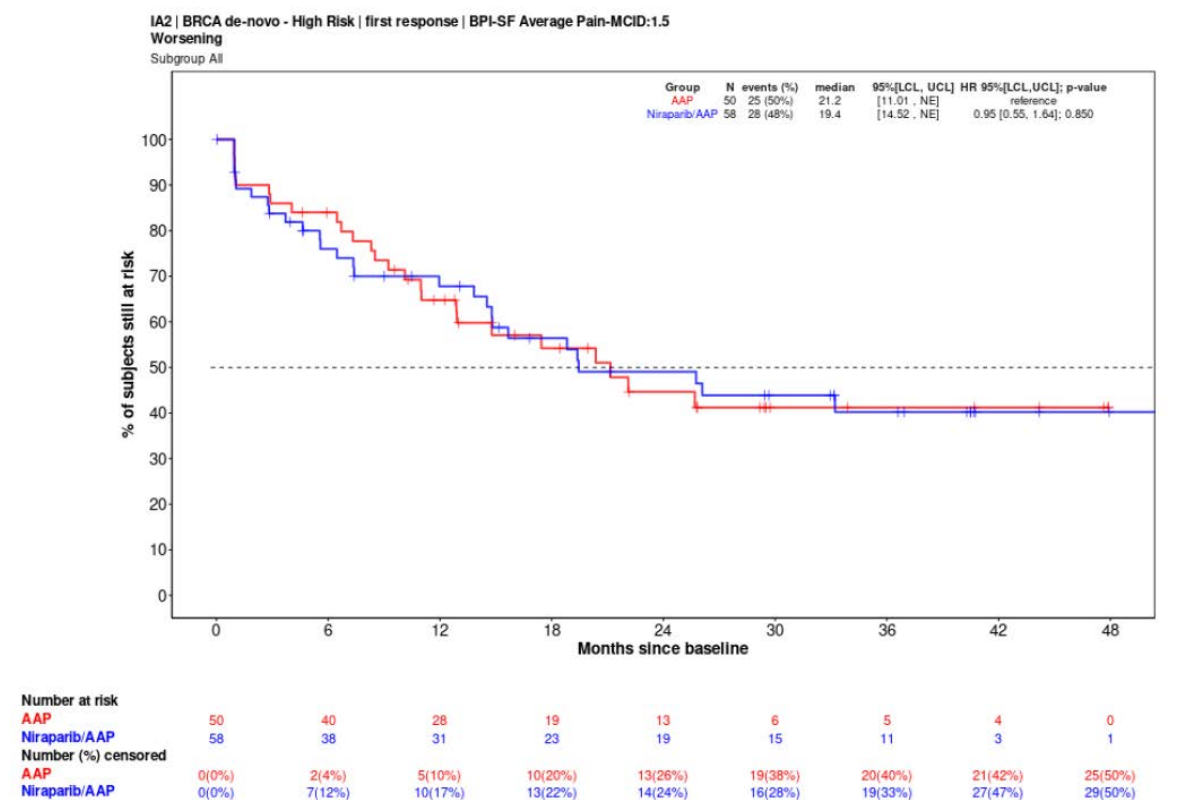


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzintensität (BPI-SF Items 3–6) (ergänzende Darstellung) – erste Verschlechterung um $\geq 1,5$ Punkte in der Studie AMPLITUDE

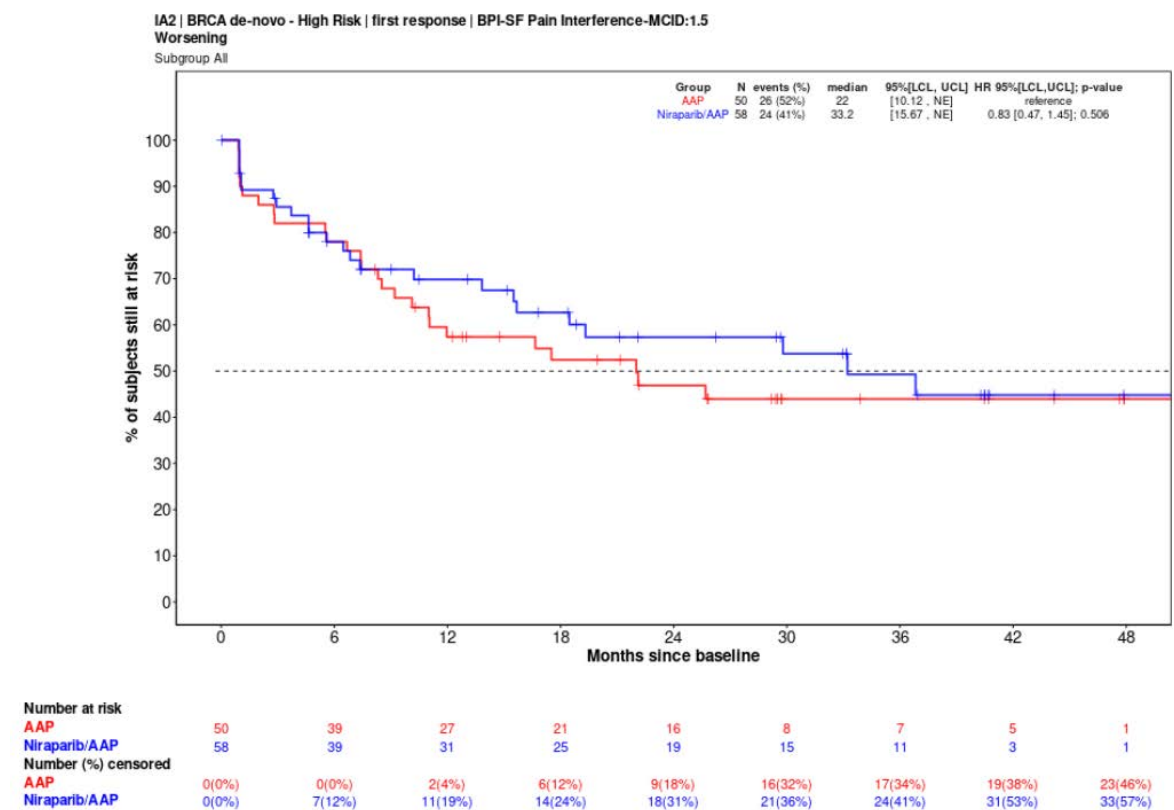


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g) – erste Verschlechterung um $\geq 1,5$ Punkte in der Studie AMPLITUDE

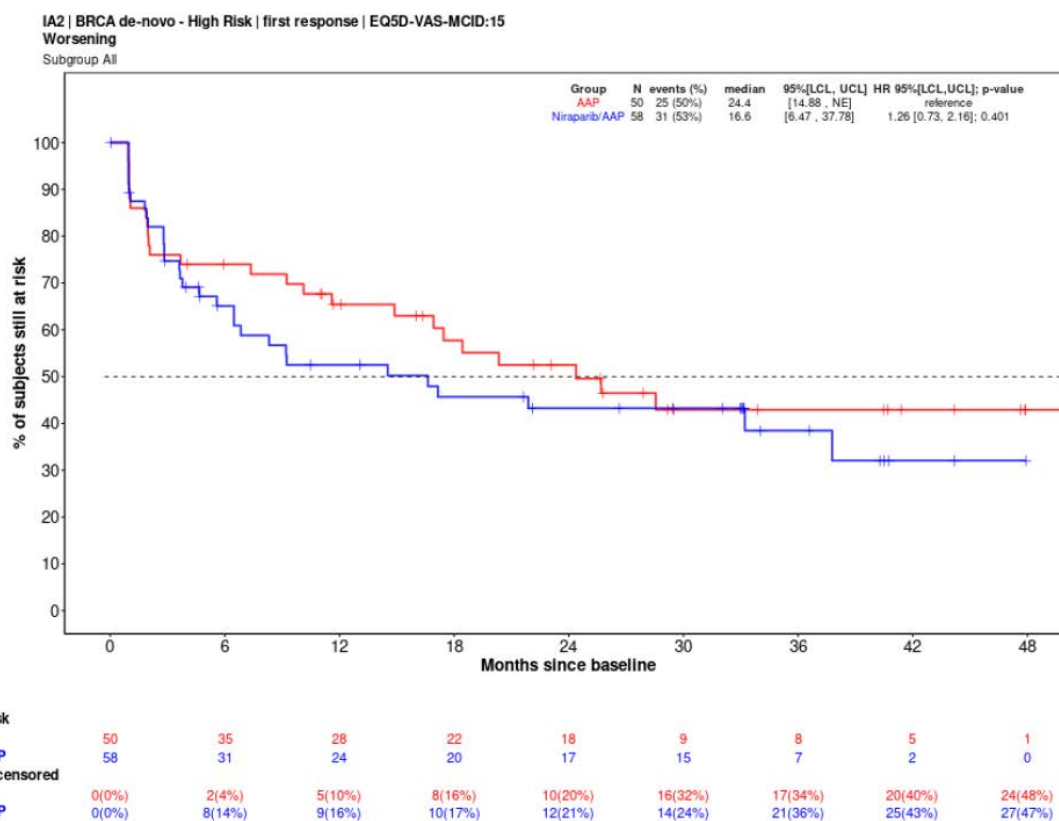


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der EQ-5D- VAS – erste Verschlechterung um ≥ 15 Punkte in der Studie AMPLITUDE

I Anhang B.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

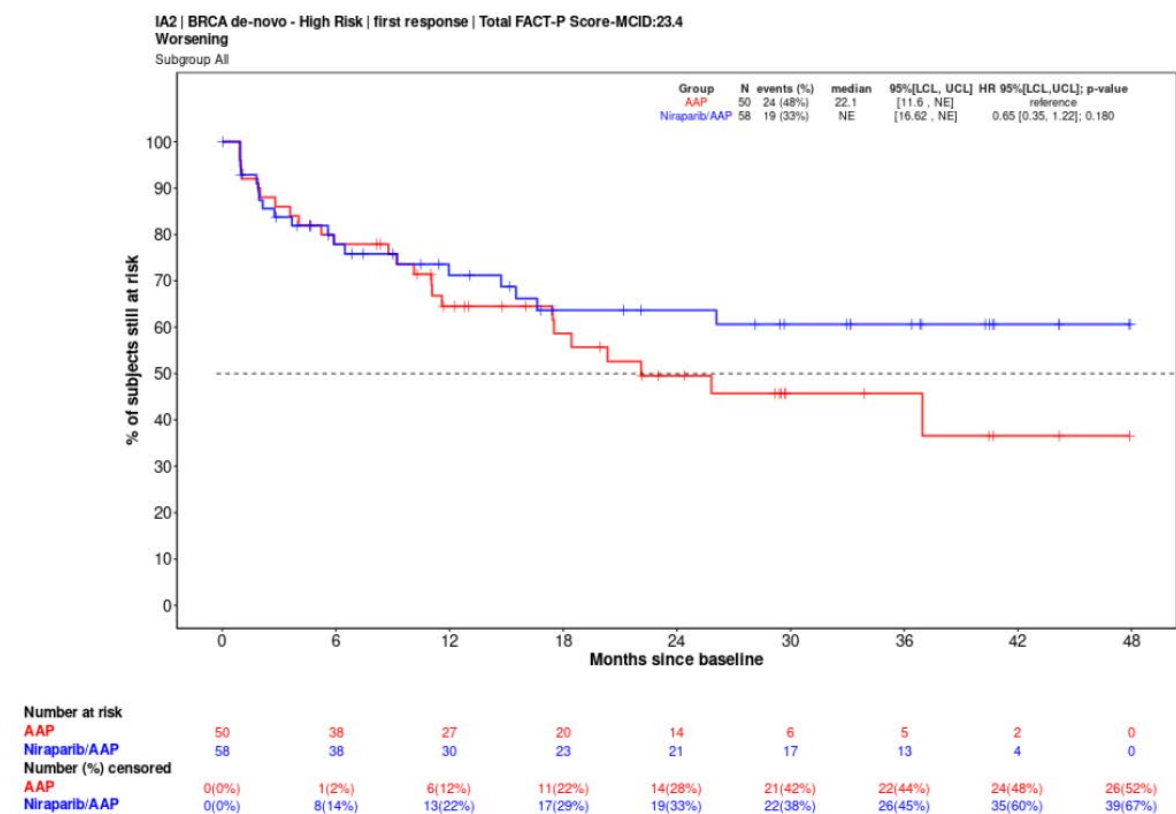


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des FACT-P Gesamtscores – 1. Verschlechterung um $\geq 23,4$ Punkte in der Studie AMPLITUDE

I Anhang B.4 Nebenwirkungen

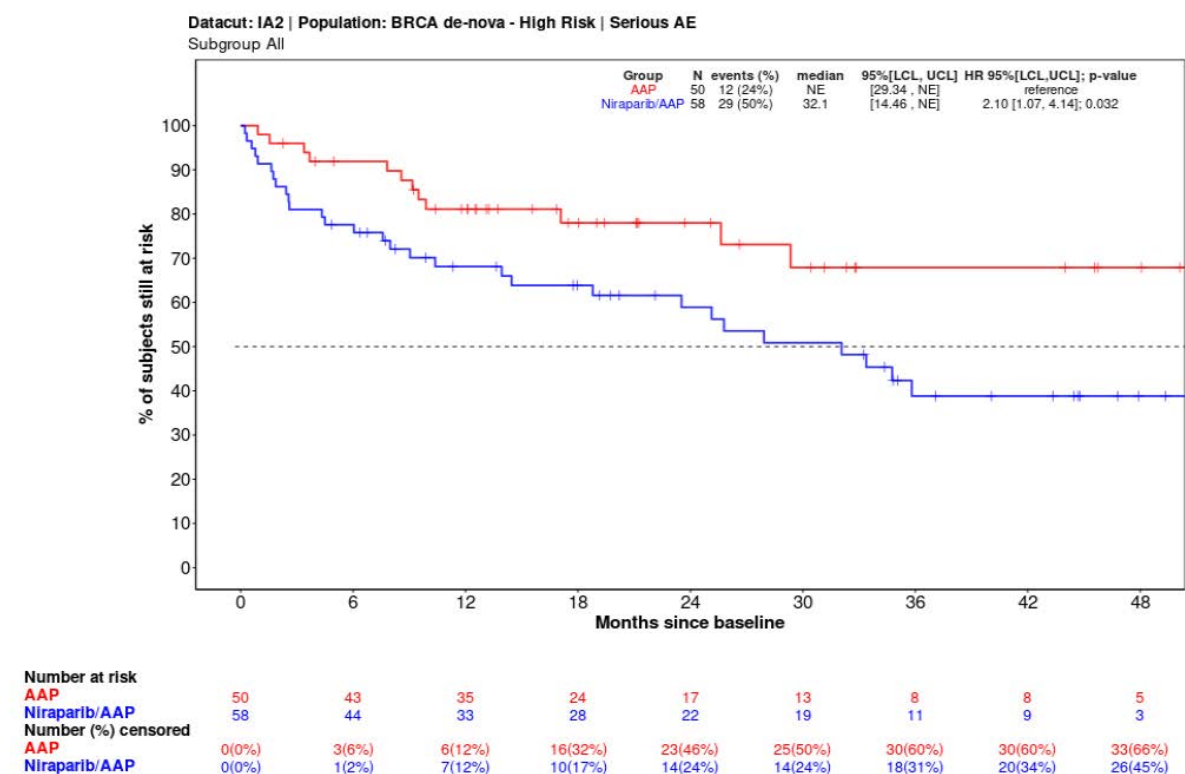


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtrate SUEs in der Studie AMPLITUDE

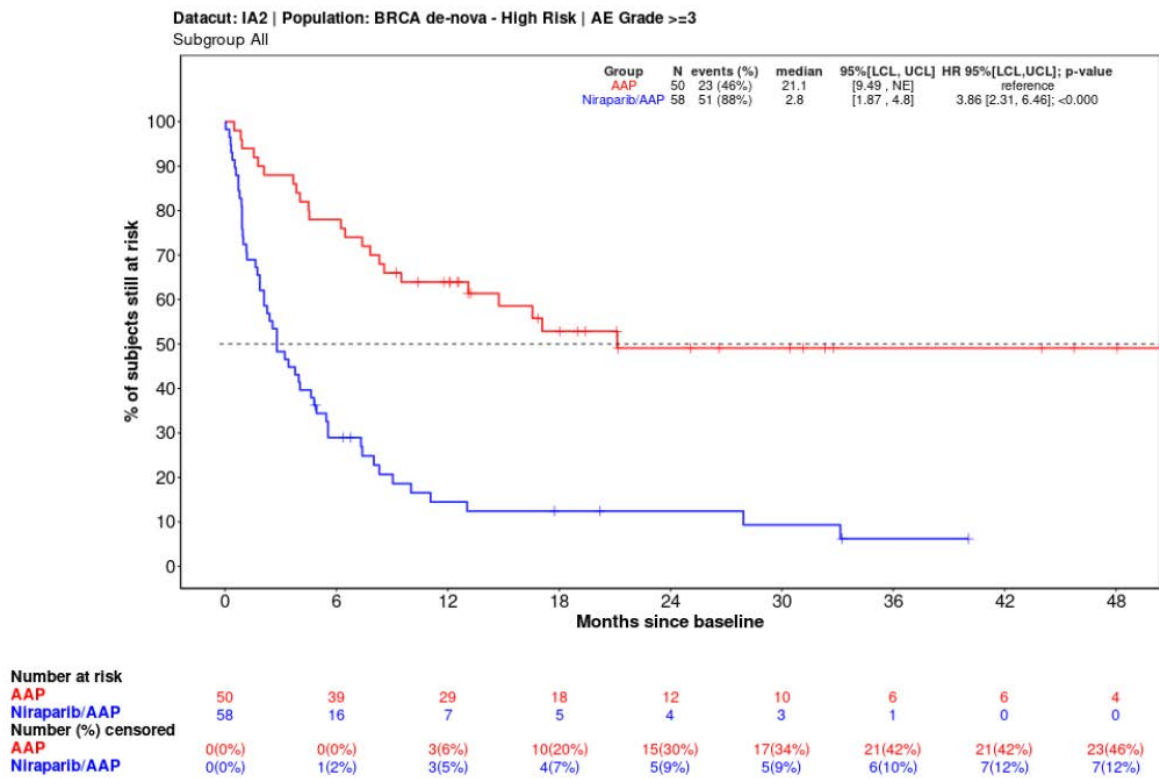


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) in der Studie AMPLITUDE

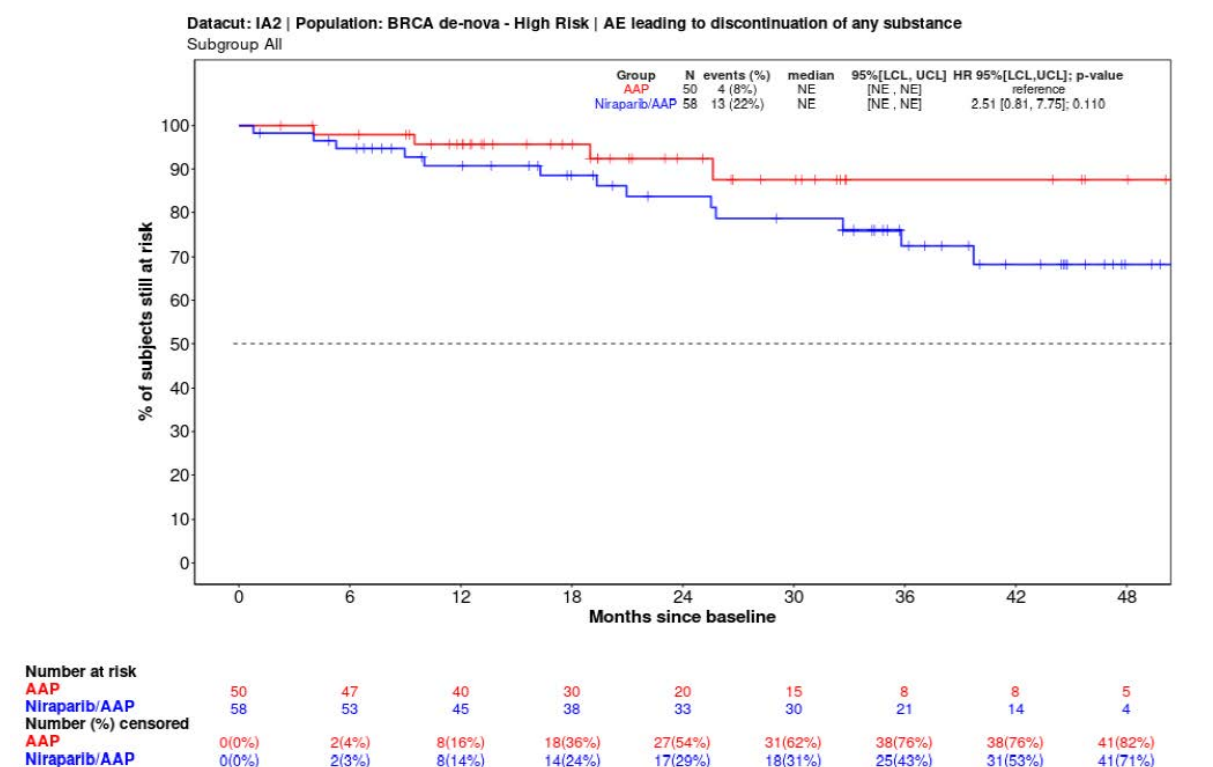


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtrate Abbruch wegen UEs (mind. eine Therapiekomponente) in der Studie AMPLITUDE

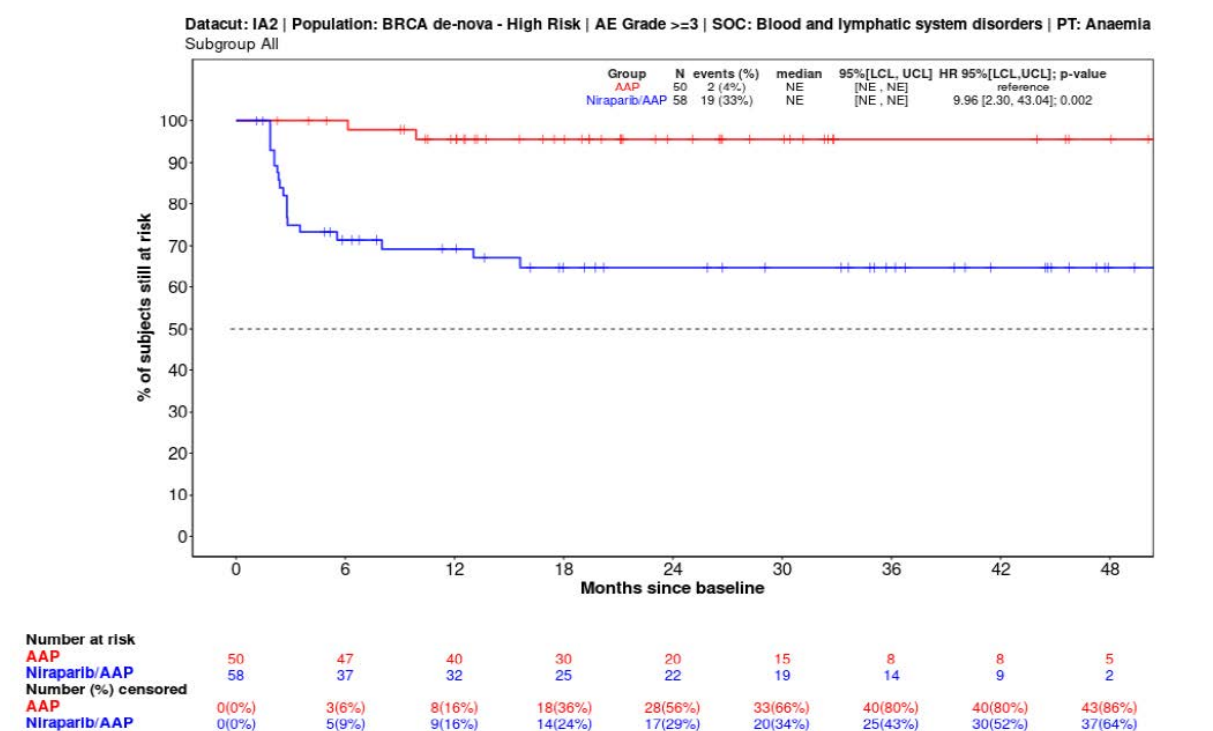


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtrate Anämie (PT, schwere UE) in der Studie AMPLITUDE

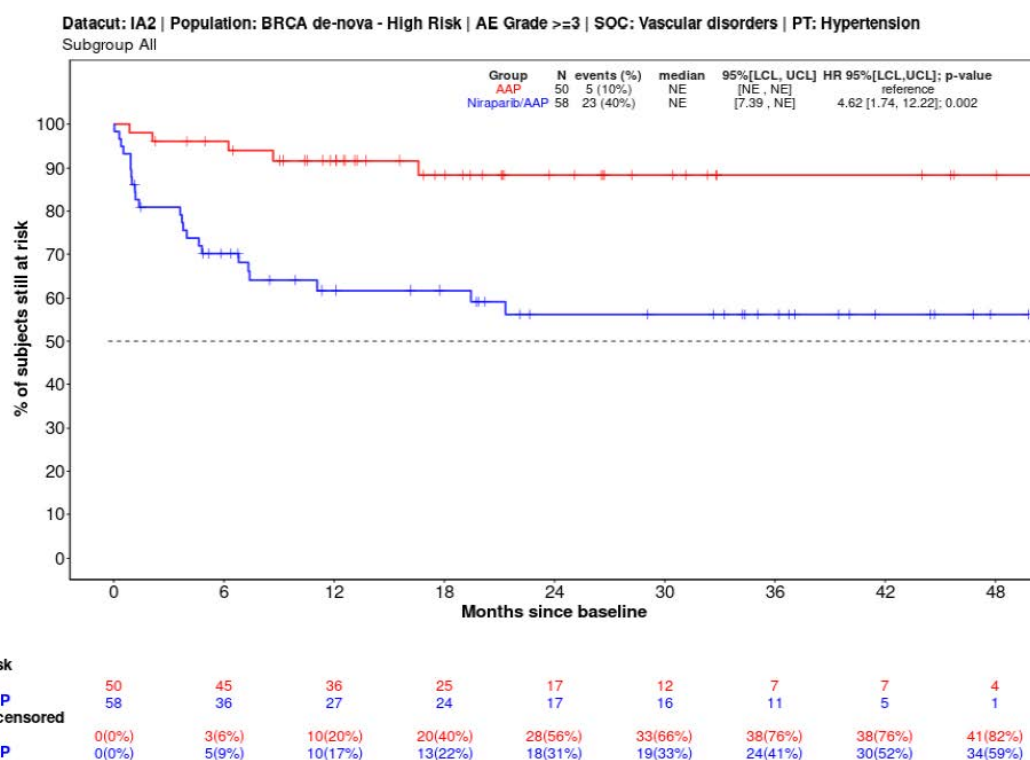


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtrate Hypertonie (PT, schwere UE) in der Studie AMPLITUDE

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) die Ereignisanteile der SOC's und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

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

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

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT, Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT N = 58	Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT N = 50
AMPLITUDE		
Gesamtrate UEs	58 (100)	49 (98,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	40 (69,0)	22 (44,0)
Anämie	35 (60,3)	16 (32,0)
Neutropenie	17 (29,3)	3 (6,0)
Leukopenie	15 (25,9)	4 (8,0)
Thrombozytopenie	15 (25,9)	6 (12,0)
Lymphopenie	10 (17,2)	5 (10,0)
Herzerkrankungen	16 (27,6)	7 (14,0)
Sinustachykardie	7 (12,1)	1 (2,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	7 (12,1)	2 (4,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	38 (65,5)	25 (50,0)
Verstopfung	20 (34,5)	9 (18,0)
Übelkeit	13 (22,4)	7 (14,0)
Erbrechen	10 (17,2)	3 (6,0)
Durchfall	7 (12,1)	5 (10,0)
Dyspepsie	7 (12,1)	4 (8,0)
Bauchschmerzen	1 (1,7)	5 (10,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	33 (56,9)	16 (32,0)
Ermüdung	15 (25,9)	6 (12,0)
Peripheres Ödem	13 (22,4)	3 (6,0)
Asthenie	7 (12,1)	2 (4,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	37 (63,8)	27 (54,0)
COVID 19	16 (27,6)	14 (28,0)
Harnwegsinfektion	4 (6,9)	8 (16,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	14 (24,1)	8 (16,0)
Untersuchungen	21 (36,2)	23 (46,0)
Erhöhte Aspartat-Aminotransferase	6 (10,3)	8 (16,0)
Gewichtsabnahme	6 (10,3)	2 (4,0)
Erhöhte Alanin-Aminotransferase	5 (8,6)	9 (18,0)
Gewichtszunahme	1 (1,7)	10 (20,0)

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT, Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison +	Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT
	ADT	N = 50
	N = 58	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	31 (53,4)	25 (50,0)
Hypokaliämie	21 (36,2)	13 (26,0)
Hyperglykämie	11 (19,0)	5 (10,0)
Verminderter Appetit	7 (12,1)	2 (4,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	25 (43,1)	30 (60,0)
Rückenschmerzen	12 (20,7)	9 (18,0)
Arthralgie	10 (17,2)	7 (14,0)
Schmerzen in den Extremitäten	5 (8,6)	7 (14,0)
Erkrankungen des Nervensystems	24 (41,4)	9 (18,0)
Schwindel	7 (12,1)	1 (2,0)
Psychiatrische Erkrankungen	16 (27,6)	8 (16,0)
Schlaflosigkeit	10 (17,2)	5 (10,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	16 (27,6)	17 (34,0)
Hämaturie	3 (5,2)	5 (10,0)
Dysurie	2 (3,4)	7 (14,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	3 (5,2)	6 (12,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Thorax und des Mediastinums	17 (29,3)	9 (18,0)
Husten	8 (13,8)	4 (8,0)
Dyspnoe	7 (12,1)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	15 (25,9)	5 (10,0)
Gefäßerkrankungen	36 (62,1)	19 (38,0)
Hypertonie	32 (55,2)	11 (22,0)
Hitzewallung	11 (19,0)	4 (8,0)
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		
ADT: Androgendeprivationstherapie; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; COVID 19: Coronavirus-Krankheit 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 20: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT, Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT N = 58	Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT N = 50
AMPLITUDE		
Gesamtrate SUEs	29 (50,0)	12 (24,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (10,3)	1 (2,0)
Anämie	4 (6,9)	0 (0)
Herzerkrankungen	6 (10,3)	2 (4,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (5,2)	2 (4,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (5,2)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (17,2)	2 (4,0)
Pneumonie	3 (5,2)	1 (2,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (6,9)	2 (4,0)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (6,9)	1 (2,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	5 (8,6)	5 (10,0)
Akutes Nierenversagen	3 (5,2)	0 (0)
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		
ADT: Androgendeprivationstherapie; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 21: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich:
Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT, Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT N = 58	Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT N = 50
AMPLITUDE		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	51 (87,9)	23 (46,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	27 (46,6)	3 (6,0)
Anämie	19 (32,8)	2 (4,0)
Neutropenie	7 (12,1)	0 (0)
Lymphopenie	5 (8,6)	1 (2,0)
Thrombozytopenie	3 (5,2)	0 (0)
Herzerkrankungen	6 (10,3)	2 (4,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (3,4)	3 (6,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (5,2)	3 (6,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	13 (22,4)	6 (12,0)
Pneumonie	3 (5,2)	1 (2,0)
Harnwegsinfektion	2 (3,4)	3 (6,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (6,9)	4 (8,0)
Untersuchungen	2 (3,4)	3 (6,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	10 (17,2)	7 (14,0)
Hypokaliämie	8 (13,8)	6 (12,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3 (5,2)	3 (6,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (5,2)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (6,9)	2 (4,0)
Psychiatrische Erkrankungen	3 (5,2)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	7 (12,1)	4 (8,0)
Akutes Nierenversagen	3 (5,2)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	23 (39,7)	5 (10,0)
Hypertonie	23 (39,7)	5 (10,0)
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		

Tabelle 21: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich:
Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat +
Prednison + ADT, Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-
Mutationen (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT	Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT
	N = 58	N = 50
SOC ^b PT ^b		
ADT: Androgendeprivationstherapie; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 22: Abbrüche wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente) – RCT, direkter Vergleich: Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT, Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT N = 58	Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT N = 50
AMPLITUDE		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente)	13 (22,4)	4 (8,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (3,4)	0 (0)
Anämie	1 (1,7)	0 (0)
Hämolytische Anämie	1 (1,7)	0 (0)
Herzerkrankungen	1 (1,7)	1 (2,0)
Herz- und Atemstillstand	1 (1,7)	0 (0)
Herzstillstand	0 (0)	1 (2,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (1,7)	1 (2,0)
Chronische Gastritis	1 (1,7)	0 (0)
Abdominalschmerz	0 (0)	1 (2,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (3,4)	0 (0)
Asthenie	1 (1,7)	0 (0)
Plötzlicher Tod	1 (1,7)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (5,2)	0 (0)
COVID-19-Pneumonie	1 (1,7)	0 (0)
Diszitis	1 (1,7)	0 (0)
Pneumocystis jirovecii-Pneumonie	1 (1,7)	0 (0)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (1,7)	0 (0)
Oberschenkelfraktur	1 (1,7)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (1,7)	1 (2,0)
Rückenschmerzen	1 (1,7)	0 (0)
Knochenschmerzen	0 (0)	1 (2,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (1,7)	0 (0)
B-Zell-Lymphom	1 (1,7)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (1,7)	1 (2,0)
Schläfrigkeit	1 (1,7)	0 (0)
Kompression des Rückenmarks	0 (0)	1 (2,0)

Tabelle 22: Abbrüche wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente) – RCT, direkter Vergleich: Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT, Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT N = 58	Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT N = 50
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0 (0)	1 (2,0)
Beckenschmerz	0 (0)	1 (2,0)
Dammschmerz	0 (0)	1 (2,0)
a. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen ADT: Androgendeprivationstherapie; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang D Ergänzend dargestellte Ergebnisse zum Endpunkt symptomatische Progression

Tabelle 23: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT, Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Niraparib/Abirateron- acetat + Placebo + Prednison + ADT		Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT		Niraparib/Abirateron- acetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
AMPLITUDE					
Morbidität					
<i>symptomatische Progression^a</i>	58	<i>n. e.</i> 8 (13,8)	50	<i>n. e.</i> [29,63; <i>n. b.</i>] 19 (38,0)	0,31 [0,13; 0,75]; 0,006
<i>Auftreten krebsbedingter Morbiditätsereignisse</i>	58	<i>n. e.</i> 1 (1,7)	50	<i>n. e.</i> 6 (12,0)	0,12 [0,01; 1,04]; 0,024
<i>externe Strahlentherapie bei skelettalen oder beckenbezogenen Symptomen</i>	58	<i>n. e.</i> 4 (6,9)	50	<i>n. e.</i> [41,92; <i>n. b.</i>] 8 (16,0)	0,48 [0,14; 1,60]; 0,221
<i>tumorbedingter orthopädisch- chirurgischer Eingriff</i>	58	<i>n. e.</i> 0 (0)	50	<i>n. e.</i> 0 (0)	–
<i>Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebssymptomen</i>	58	<i>n. e.</i> 3 (5,2)	50	<i>n. e.</i> 6 (12,0)	0,31 [0,06; 1,55]; 0,131
<i>Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe</i>	58	<i>n. e.</i> 0 (0)	50	<i>n. e.</i> 3 (6,0)	–; 0,071
a. Ergebnisse zur präspezifizierten Analyse, siehe Abschnitt I 4.1					
ADT: Androgendeprivationstherapie; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

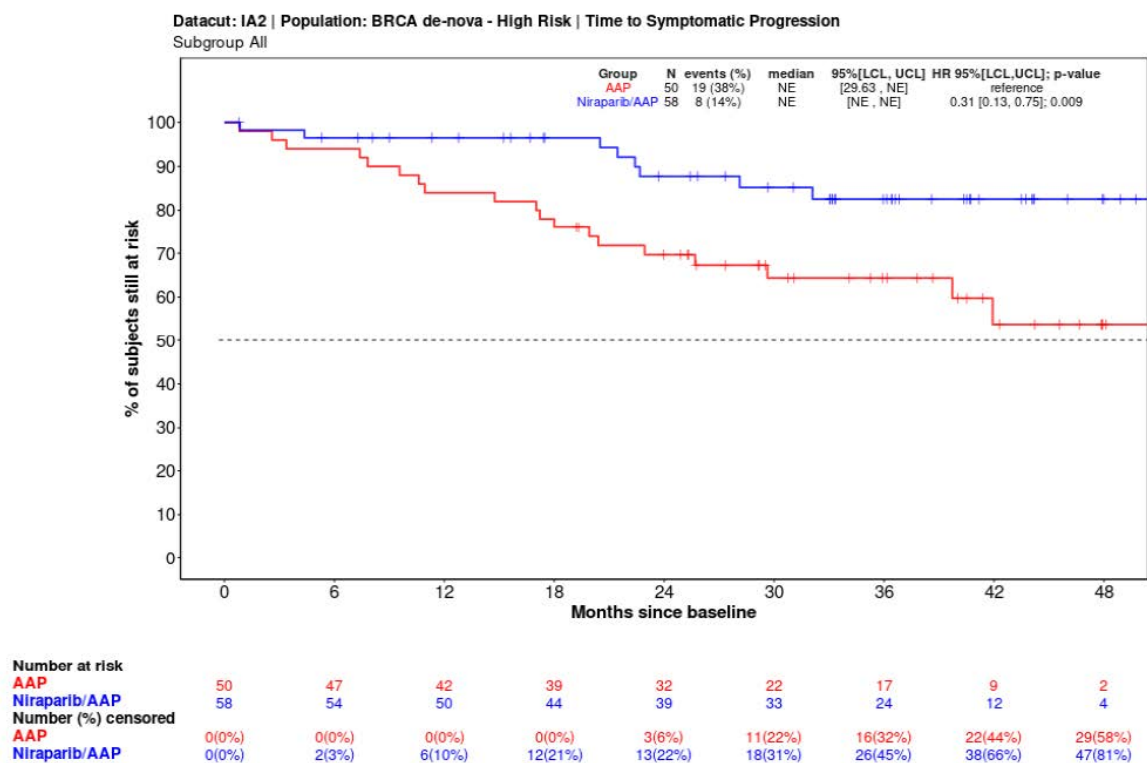


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt symptomatische Progression in der Studie AMPLITUDE

I Anhang E 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: März 2026) entnommen.

Akeega wird angewendet mit Prednison oder Prednisolon:

- *zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch) in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT).*
- *zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrations-resistentem Prostatakarzinom (metastatic castration-resistant prostate cancer, 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 Akeega 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, MDS/AML, ggf. Überweisung an einen Hämatologen. Die genaue Beschreibung der Kontrollen vor Behandlungsbeginn

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*
- *Myelodysplastisches Syndrom (MDS) / akute myeloide Leukämie (AML)*

Wichtige potenzielle Risiken:

- *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

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abkürzungsverzeichnis	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.3 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	II.8
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patienten.....	II.8
II 1.3.5 Anzahl der Patienten – Zusammenfassung	II.9
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.10	II.10
II 2.1 Behandlungsdauer	II.10
II 2.2 Verbrauch.....	II.11
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.11
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.12
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.12
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.13
II 2.7 Versorgungsanteile	II.15
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)	II.16
II 4 Literatur	II.17

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patienten in der GKV- Zielpopulation	II.5
Tabelle 2: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.9
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient bezogen auf 1 Jahr	II.13

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Androgendeprivationstherapie
BRCA	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin-freisetzendes-Hormon
HRR	homologe Rekombinationsreparatur
mHSPC	metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom
pU	pharmazeutischer Unternehmer

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

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung Prostatakarzinom nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Niraparib/Abirateronacetat [1]. Demnach wird Niraparib/Abirateronacetat mit Prednison oder Prednisolon in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) und Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen(BRCA)1/2-Mutationen (in der Keimbahn und / oder somatisch).

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Für Patienten mit mHSPC und BRCA1/2-Mutationen besteht laut pU ein derzeit ungedeckter Bedarf an wirksamen, gut verträglichen und zielgerichteten Therapieoptionen. Bedingt durch die genetischen BRCA1/2-Mutationen schreite der Tumor bei Patienten mit mHSPC unter den bisherigen Standardtherapien schneller voran und diese Patienten hätten eine schlechtere Prognose und eine geringere Überlebensrate.

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 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

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

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Patienten mit mHSPC im Jahr 2020	–	2952–4151
2	prognostizierte Patienten mit mHSPC im Jahr 2026 (jährliche Wachstumsrate + 2,76 %)	–	3467–4888
3	Patienten mit mHSPC und BRCA1/2-Mutationen	10,9	380–534
4	Patienten in der GKV-Zielpopulation	87,9	334–470
BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Schritt 1: Patienten mit mHSPC im Jahr 2020

Der pU stützt sich auf das Dossier zu Apalutamid aus dem Jahr 2020 [2], in dem über mehrere Herleitungsschritte die Patientenzahl mit mHSPC in Deutschland ermittelt wurde. Die entsprechende Anzahl an Patienten in Höhe von 2952 bis 4151 legt der pU für Schritt 1 zugrunde.

Schritt 2: prognostizierte Patienten mit mHSPC im Jahr 2026

Der pU leitet anhand der rohen Inzidenzraten der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten [3] die jährlichen Wachstumsraten jeweils der Jahre 2018 bis 2023 zum Prostatakarzinom ab und bildet daraus einen Mittelwert von + 2,76 %. Ausgehend von der Anzahl der Patienten in Schritt 1 (2952 bis 4151) für das Jahr 2020, prognostiziert der pU mithilfe der jährlichen Wachstumsrate eine Anzahl von 3476 bis 4888 Patienten mit mHSPC im Jahr 2026.

Schritt 3: Patienten mit mHSPC und BRCA1/2-Mutationen

Der pU bildet auf Basis von 3 Publikationen [4-6] einen mittleren Anteilswert in Höhe von 10,9 % für Patienten mit BRCA1/2-Mutationen innerhalb der Population mit mHSPC. Dazu berücksichtigt er folgende Publikationen:

- Die Studie von Olmos et al. [4] untersuchte unter anderem die Prävalenz von Veränderungen in homologen Rekombinationsreparatur(HRR)-Genen inkl. BRCA-Mutationen (somatisch und in der Keimbahn) innerhalb der Patientengruppe mit mHSPC. Dazu wurde eine Anzahl von 556 Patienten aus verschiedenen Studienkohorten (Spanien, Italien und Portugal), die zwischen 2018 bis 2023 mit mHSPC diagnostiziert wurden, eingeschlossen. Davon wiesen 12,4 % der Patienten BRCA1/2-Mutationen auf.
- In einer retrospektiven Analyse von Lee et al. [5] wurde eine Anzahl von 151 Patienten mit mHSPC eines Krebszentrums in den USA eingeschlossen, bei denen eine Desoxyribonukleinsäure(DNA)-Sequenzierung (gewebebasiert oder der zirkulierenden Tumor-DNA) von 2014 bis 2020 durchgeführt wurde. Die Patienten wurden hinsichtlich eines Progresses untersucht, unterteilt in Patienten mit und ohne Veränderungen der HRR-Gene. Der pU ermittelt anhand der Daten einen Anteil von 10,5 % mit BRCA1/2-Mutationen (somatisch oder in der Keimbahn) innerhalb der Population mit mHSPC.
- Des Weiteren entnimmt der pU einem Abstract einer retrospektiven monozentrischen Studie von Shaya et al. [6], dass innerhalb einer Population von 151 Männer mit mHSPC und einer DNA-Sequenzierung von 2015 bis 2020 ein Anteil von 9,9 % eine BRCA2-Mutation (somatisch oder in der Keimbahn) aufweist.

Durch Übertragung des durchschnittlichen Anteils (10,9 %) auf die Patienten in Schritt 2 berechnet der pU eine Anzahl von 380 bis 534 Patienten mit mHSPC und BRCA1/2-Mutationen.

Schritt 4: Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,9 % [7,8] ermittelt der pU eine Anzahl von 334 bis 470 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation sind rechnerisch nachvollziehbar und stellen eine Unterschätzung dar. Die Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1: Patienten mit mHSPC im Jahr 2020

In der entsprechenden Dossierbewertung von Apalutamid [9] wurde die zugrunde gelegte Anzahl der Patienten mit mHSPC als insgesamt unterschätzt bewertet. Dies gilt auch weiterhin für das vorliegende Verfahren. Maßgeblich hierfür sind die folgenden Aspekte:

- In der Spanne sind Patienten aus den Vorjahren mit einem mHSPC nicht berücksichtigt, für die im Betrachtungsjahr eine Therapie infrage kommt.
- Aufgrund eines zu kurzen Betrachtungszeitraums (6 Wochen nach Beginn der ADT) werden Patienten vernachlässigt, die erst nach diesem Zeitraum eine Metastasierung nach einer ADT entwickeln.

Zu Schritt 3: Patienten mit mHSPC und BRCA1/2-Mutationen

Bei der Publikation von Lee et al. [5] scheint es sich um dieselbe Analyse wie diejenige in dem Abstract von Shaya et al. [6] zu handeln. Aus der Analyse von Lee et al. [5] ist ersichtlich, dass alle 151 eingeschlossenen Patienten auf eine somatische Mutation untersucht wurden, jedoch nur eine Teilpopulation von 91 Patienten auf eine Mutation der Keimbahn getestet wurde. Es bleibt unklar, inwieweit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn bei den ausschließlich auf eine somatische Mutation getesteten Patienten in den Daten von Lee et al. [5] und in derselben Analyse von Shaya et al. [6] unberücksichtigt bleiben.

Zudem weist die Publikation von Lee et al. [5] zusätzlich separat die Häufigkeit der BRCA1-Mutation (neben derjenigen der BRCA2-Mutation) aus, während aus dem Abstract von Shaya et al. [6] ausschließlich die Häufigkeit der BRCA2-Mutation entnommen werden kann. Allerdings ist ersichtlich, dass beide Mutationen gleichzeitig auftreten können [5,6]. Dies scheint bei dem vom pU selbst ermittelten Anteilswert aus den Daten von Lee et al. [5] nicht

berücksichtigt zu sein. Die Abweichung der vom pU ermittelten Anteilswerte aus Lee et al. [5] und Shaya et al. [6] ist jedoch nur gering.

Es bleibt unklar, ob insbesondere der Anteilswert, der aus einer epidemiologischen Auswertung auf Basis eines (amerikanischen) Krebszentrums [5,6] ermittelt wurde, ausreichend übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext ist.

II 1.3.3 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung 2 Patientengruppen ausgewiesen (Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen [Keimbahn und / oder somatisch] und alle anderen Patienten im Anwendungsgebiet), für welche allerdings keine unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert wurden. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patienten

Der pU zieht die in Abschnitt II 1.3.1, Schritt 2, berechnete mittlere jährliche Wachstumsrate in Höhe von + 2,76 % heran (siehe Abschnitt II 1.3.1) und überträgt diese auf die Anzahl der inzidenten Patienten mit Prostatakarzinom im Jahr 2023 (79 613). Diese Wachstumsrate führt er für die nächsten 5 Jahr fort und prognostiziert somit für das Jahr 2031 eine Anzahl von 98 953 inzidenten Patienten mit Prostatakarzinom in Deutschland.

Ebenso ermittelt der pU jeweils eine durchschnittliche jährliche Wachstumsrate in Höhe von + 2,61 % für die rohe 5-Jahres-Prävalenzrate und + 0,7 % für die rohe 10-Jahres-Prävalenzrate des Prostatakarzinoms. Dazu zieht er die rohen Prävalenzraten der Datenbank des ZfKD [3] der Jahre 2018 bis 2023 heran und leitet daraus die jährlichen Wachstumsraten ab. Anschließend überträgt der pU die jeweilige Wachstumsrate auf die Anzahl der prävalenten Patienten mit Prostatakarzinom im Jahr 2023 (5-Jahres-Prävalenz: 319 723 und 10-Jahres-Prävalenz: 521 220). Durch Fortschreibung der Patientenzahlen ermittelt er für das Jahr 2031 eine Anzahl von 392 757 Patienten mit Prostatakarzinom für die 5-Jahres-Prävalenz und eine Anzahl von 551 252 Patienten für die 10-Jahres-Prävalenz.

II 1.3.5 Anzahl der Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patienten ^a	Kommentar
Niraparib/Abirateronacetat + Prednisolon bzw. Prednison + ADT	Erwachsene mit mHSPC und BRCA1/2-Mutationen (Keimbahn und / oder somatisch)	334 bis 470	Die Angabe ist unterschätzt, da ▪ in der Spanne Patienten aus den Vorjahren mit einem mHSPC nicht berücksichtigt sind, für die im Betrachtungsjahr eine Therapie infrage kommt ▪ Patienten aufgrund eines zu kurzen Betrachtungszeitraums (6 Wochen nach Beginn der ADT) vernachlässigt sind, die erst nach diesem Zeitraum eine Metastasierung nach einer ADT entwickeln.
a. Angaben des pU ADT: Androgendeprivationstherapie; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

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

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

Der G-BA hat für Niraparib/Abirateronacetat mit Prednison oder Prednisolon in Kombination mit einer ADT die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- die konventionelle ADT in Kombination mit Apalutamid oder
- die konventionelle ADT in Kombination mit Enzalutamid oder
- die konventionelle ADT in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-Prostatakarzinom) oder
- die konventionelle ADT in Kombination mit Darolutamid und Docetaxel

Unter konventioneller ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebiets die operative Kastration (Orchiektomie) oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit Gonadotropin-freisetzendes-Hormon(GnRH)-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden.

Für die konventionelle ADT weist der pU Kosten für Triptorelin, Goserelin, Leuprorelin, Buserelin, Degarelix und Relugolix sowie die Kosten für eine Orchiektomie aus.

Der pU gibt korrekt an, dass als Begleitmedikation zu Docetaxel [10] 2-mal täglich 5 mg Prednisolon oder Prednison gegeben werden können. Hierfür weist er keine Kosten aus.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der Arzneimittel entsprechen den Fachinformationen [1,11-20].

Die Behandlung mit Docetaxel ist auf eine Dauer von 6 Zyklen beschränkt [14]. Für alle anderen Wirkstoffe ist in den Fachinformationen [1,11-13,15-20] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert, sodass für diese 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.

Der pU gibt an, dass die Orchiektomie ein 1-maliger stationärer Eingriff ist, bei dem die Hoden chirurgisch entfernt werden. Dies ist nachvollziehbar.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [1,11-20]. Dabei basieren für Degarelix und Relugolix die Kostenangaben des pU auf dem Verbrauch je Folgejahr. Im 1. Behandlungsjahr liegt der Verbrauch aufgrund einer höheren Anfangsdosis höher [19,20].

Der Verbrauch von Docetaxel richtet sich nach der Körperoberfläche. Der pU legt für seine Berechnungen die DuBois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße von Männern gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [21] zugrunde.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten der Arzneimittel geben den Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2026 überwiegend korrekt wieder.

Dabei ist Folgendes zu beachten:

- Für Apalutamid setzt der pU Packungen mit 112 Tabletten (je 60 mg) an. Packungen mit 28 Tabletten (je 240 mg) sind zweckmäßiger und führen zu denselben Arzneimittelkosten pro Jahr.
- Für Abirateronacetat zieht der pU eine Packung mit 56 Tabletten (je 500 mg) heran. Dabei berücksichtigt er nicht den Festbetrag. Die wirtschaftlichste und zugleich zweckmäßigste Variante für die Ermittlung der Arzneimittelkosten pro Jahr bei Berücksichtigung des Festbetrags ist eine Packung mit 28 Tabletten (je 1000 mg Wirkstoff).
- Für Prednison (bei der Kombinationstherapie mit Niraparib/Abirateronacetat sowie mit Abirateronacetat) berücksichtigt der pU nicht den Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags und für Prednisolon nicht den Festbetrag.
- Für Degarelix in einer Packung mit 3 Durchstechflaschen (je 80 mg Wirkstoff) entnimmt der pU nicht den korrekten Herstellerrabatt gemäß der Lauer-Taxe.
- Für Relugolix stehen alternative wirtschaftlichere Packungsgrößen zur Verfügung als vom pU zugrunde gelegt wird.

Für die Orchiektomie lässt sich die vom pU zugrunde gelegte Bewertungsrelation der DRG M04B anhand des zitierten Fallpauschalenkatalogs für das Jahr 2026 [22] nicht nachvollziehen. Zudem berücksichtigt der pU kein Pflegeentgelt für die DRG M04B. Darüber hinaus sind die vom pU ausgewiesenen Kosten rechnerisch nicht nachvollziehbar. Sie sind insgesamt unterschätzt.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt für die Wirkstoffe Apalutamid, Enzalutamid und Darolutamid sowie für Triptorelin, Goserelin, Leuprorelin, Buserelin, Degarelix und Relugolix korrekt an, dass den Fachinformationen [11,12,14-20] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

Für Niraparib/Abirateronacetat, Abirateronacetat und Prednison bzw. Prednisolon fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (z. B. Bestimmung der Serum-Aminotransaminasen [1,13] bzw. augenärztliche Kontrollen in 3-monatigen Abständen [23,24]) an. Für Niraparib/Abirateronacetat können für einen Teil der Patienten Kosten für die BRCA-1/2-Diagnostik entstehen. Für Docetaxel fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die 1-stündigen Infusionen an. Diese Kosten berücksichtigt der pU nicht.

Die Angaben des pU zu den Kosten für Docetaxel für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind zum Stand 01.06.2025 plausibel [25].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Niraparib/Abirateronacetat mit Prednisolon bzw. Prednison und in Kombination mit ADT Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 61 259,56 € bis 63 520,76 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten sowie stationären Kosten für die Orchiektomie (nur in der Obergrenze). Die Arzneimittelkosten für Niraparib/Abirateronacetat mit Prednisolon bzw. Prednison sind in der Größenordnung plausibel. Die Kosten für die ADT sind für die Untergrenze plausibel und für die Obergrenze maßgeblich aufgrund des fehlenden Pflegeentgelts für die Orchiektomie unterschätzt. Für Niraparib/Abirateronacetat und Predniso(lo)n fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten für die Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen aus Arzneimittelkosten sowie stationären Kosten für die Orchiektomie (nur in der Obergrenze) und – ausschließlich die Kombination mit Docetaxel betreffend – Kosten gemäß Hilfstaxe. Die angegebenen Arzneimittelkosten zu Apalutamid, Enzalutamid sowie Darolutamid und Docetaxel sind plausibel. Die Arzneimittelkosten für Abirateronacetat und Prednisolon bzw. Prednison sind maßgeblich durch einen nicht berücksichtigten Festbetrag für Abirateronacetat unterschätzt. Die Kosten für die ADT sind für die Untergrenze plausibel und für die Obergrenze maßgeblich aufgrund des fehlenden Pflegeentgelts für die Orchiektomie unterschätzt. Für Abirateronacetat, Predniso(lo)n und Docetaxel fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Angaben des pU zu den Kosten für Docetaxel für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: 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 € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Niraparib/Abirateronacetat	Erwachsene mit mHSPC und BRCA1/2-Mutationen (Keimbahn und / oder somatisch)	59 929,74	0	0	61 259,56–63 520,76	Die Arzneimittelkosten für Niraparib/Abirateronacetat zzgl. Prednisolon bzw. Prednison sind in der Größenordnung plausibel. Die Kostenangaben für die ADT sind für die Untergrenze plausibel und für die Obergrenze maßgeblich aufgrund des fehlenden Pflegeentgelts für die Orchiektomie unterschätzt. Für Niraparib/Abirateron und Predniso(lo)n fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
+ Prednisolon bzw. Prednison		45,66–54,39	0	0		
+ ADT ^b		1284,16–3536,63 ^c	0	0		
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Apalutamid	Erwachsene mit mHSPC und BRCA1/2-Mutationen (Keimbahn und / oder somatisch)	34 924,37	0	0	36 208,53–38 461,00	Die Arzneimittelkosten von Apalutamid sowie Enzalutamid sind plausibel. Die Kostenangaben für die ADT sind für die Untergrenze plausibel und für die Obergrenze maßgeblich aufgrund des fehlenden Pflegeentgelts für die Orchiektomie unterschätzt.
+ ADT ^b		1284,16–3536,63 ^c	0	0		
Enzalutamid		40 690,07	0	0	41 974,23–44 226,70	
+ ADT ^b		1284,16–3536,63 ^c	0	0		

Tabelle 3: 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 € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Abirateronacetat	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen	1407,86	0	0	2737,68–4998,88	Die Arzneimittelkosten für Abirateronacetat zzgl. Prednisolon bzw. Prednison sind maßgeblich durch einen nicht berücksichtigten Festbetrag für Abirateronacetat unterschätzt. Die Arzneimittelkosten von Darolutamid und Docetaxel sind plausibel.
+ Prednisolon bzw. Prednison		45,66–54,39	0	0		
+ ADT ^b		1284,16–3536,63 ^c	0	0		
Darolutamid	Erwachsene mit mHSPC und BRCA1/2-Mutationen (Keimbahn und / oder somatisch)	45 945,94	0	600	50 770,52–53 022,99	Die Kostenangaben für die ADT sind für die Untergrenze plausibel und für die Obergrenze maßgeblich aufgrund des fehlenden Pflegeentgelts für die Orchiektomie unterschätzt. Für Abirateronacetat, Predniso(lo)n und Docetaxel fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe für Docetaxel sind plausibel.
+ Docetaxel		2940,42	0	0		
+ ADT ^b		1284,16–3536,63 ^c	0	0		

a. Angaben des pU

b. Für die konventionelle ADT zieht der pU die Wirkstoffe Triptorelin, Goserelin, Leuprorelin, Buserelin, Degarelix und Relugolix sowie eine Orchiektomie heran.

c. Die Untergrenze der Spanne ist die Kostenangabe zu Leuprorelin und die Obergrenze die Kostenangabe zur Orchiektomie.

ADT: Androgendeprivationstherapie; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU erläutert Kontraindikationen und Therapieabbrüche, die den Versorgungsanteil beeinflussen können. Ein genauer Versorgungsanteil sei derzeit nicht ermittelbar.

Aufgrund der oralen Verabreichung von Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon könne davon ausgegangen werden, dass der größte Anteil der Patienten in der ambulanten Versorgung behandelt wird.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

II 4 Literatur

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

1. Janssen-Cilag International. Fachinformation Akeega 50mg/500mg oder 100mg/500mg Filmtabletten. 03.2026.
2. Janssen-Cilag. Apalutamid (Erleada). Modul 3A. Erleada zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) [online]. 2020 [Zugriff: 13.02.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3559/2020-02-24_Modul3A_Apalutamid.pdf.
3. ZfKd. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage zur Prävalenz, Inzidenz. Diagnose: Prostata (C61). Jahre: 2013 – 2023 [online]. 2026 [Zugriff: 14.01.2026]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
4. Olmos D, Lorente D, Jambrina A et al. BRCA1/2 and homologous recombination repair alterations in high- and low-volume metastatic hormone-sensitive prostate cancer: prevalence and impact on outcomes. Ann Oncol 2025; 36(10): 1190-1202. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.05.534>.
5. Lee AM, Saidian A, Shaya J et al. The Prognostic Significance of Homologous Recombination Repair Pathway Alterations in Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer. Clin Genitourin Cancer 2022; 20(6): 515-523. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2022.06.016>.
6. Shaya J, Lee A, Cabal A et al. The prognostic significance of homologous recombination repair pathway alterations in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. J Clin Oncol 2021; 39(6 suppl).
7. Bmg. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand – Jahresdurchschnitt – 2024 [online]. 2025 [Zugriff: 13.02.2026]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2024.pdf.
8. Destatis. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2024. Stand: 20. Dezember 2024 [online]. 2024 [Zugriff: 13.02.2026]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#1346466>.

9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Apalutamid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 18.05.2026]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-20_apalutamid_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
10. Sanofi Winthrop Industrie. Fachinformation TAXOTERE 20 mg/1 ml, TAXOTERE 80 mg/4 ml, TAXOTERE 160 mg/8 ml. 11.2023.
11. Janssen-Cilag International. Fachinformation Erleada 240 mg Filmtabletten. 01.2025.
12. Astellas Pharma Europe. Fachinformation Xtandi 40 mg/80 mg Filmtabletten. 06.2025.
13. Janssen-Cilag International. Fachinformation ZYTIGA 500 mg Filmtabletten. 06.2022.
14. Bayer. Fachinformation NUBEQA 300 mg Filmtabletten. 07.2025.
15. Ipsen Pharma. Fachinformation Pamorelin LA 22,5 mg. 01.2025.
16. AstraZeneca. Fachinformation Zoladex 10,8 mg. 03.2024.
17. Takeda. Fachinformation Trenantone 11,25 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel. 09.2024.
18. Cheplapharm Arzneimittel. Fachinformation Profact Depot 9,45 mg. 03.2020.
19. Ferring Pharmaceuticals. Fachinformation FIRMAGON 120 mg / FIRMAGON 80 mg. 03.2022.
20. Accord Healthcare. Fachinformation Orgovyx 120 mg Filmtabletten. 09.2025.
21. Statistisches Bundesamt. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten. Körpermaße nach Altersgruppen: Männer. Endergebnisse (Revision) des Mikrozensus 2021 [online]. 2025 [Zugriff: 09.03.2026]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#119172>.
22. InEk. aG-DRG-Fallpauschalen-Katalog 2026 nebst Anlagen (Katalog ergänzender Zusatzentgelte gem. § 17b Abs. 1 Satz 12 KHG, Katalog noch nicht mit den DRG-Fallpauschalen sachgerecht vergüteter Leistungen gem. § 6 Abs. 1 KHEntgG, Zusatzentgelt-Katalog nach § 6 Abs. 1 KHEntgG) und Pflegeerlös-Katalog 2026 [online]. 2026 [Zugriff: 13.02.2026]. URL: <https://www.g-drg.de/ag-drg-system-2026/fallpauschalen-katalog/fallpauschalen-katalog-2026>.
23. acis Arzneimittel. Fachinformation Prednison acis. 12.2025.
24. acis Arzneimittel. Fachinformation Prednisolon acis. 06.2025.

25. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2025 [Zugriff: 18.05.2026].

URL: <https://www.gkv->

[spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-)

[01 Rechtlich unverbindliche Lesefassung Anlage 3 zur Hilfstaxe idF 37.EV.pdf](#).