

Niraparib/Abirateronacetat (Prostatakarzinom)

Addendum zum Projekt A23-107
(Dossierbewertung)

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

ADDENDUM

Projekt: A24-33

Version: 1.0

Stand: 11.04.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1765

DOI: 10.60584/A24-33

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Niraparib/Abirateronacetat (Prostatakarzinom) – Addendum zum Projekt A23-107

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

26.03.2024

Interne Projektnummer

A24-33

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-33>

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

Niraparib/Abirateronacetat (Prostatakarzinom); Addendum zum Projekt A23-107

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

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-33>.

Schlagwörter

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

Keywords

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Caroline Wöhl
- Moritz Felsch
- Simone Johner
- Katrin Nink

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Bewertung des Endpunkts symptomatische Progression	2
2.1.1 Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit.....	4
2.1.2 Ergebnisse.....	5
2.1.3 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	8
2.2 Zusammenfassung.....	9
3 Literatur	13
Anhang A Kaplan-Meier-Kurven zu den im Addendum dargestellten Ereigniszeitanalysen (Fragestellung 1: Erwachsene mit unvorbehandeltem mCRPC und BRCA1/2-Mutation, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist) ...	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Niraparib + Abirateronacetat + P vs. Placebo + Abirateronacetat + P	6
Tabelle 2: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Niraparib/Abirateronacetat + P im Vergleich zu Abirateronacetat + P.....	8
Tabelle 3: Niraparib/Abirateronacetat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	11

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt symptomatische Progression, Studie MAGNITUDE	14
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für die Komponente „Auftreten krebsbedingter Morbiditätsereignisse“ des Endpunkts symptomatische Progression, Studie MAGNITUDE.....	15
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für die Komponente „externe Strahlentherapie bei skelettalen Symptomen“ des Endpunkts symptomatische Progression, Studie MAGNITUDE.....	16
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für die Komponente „tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriff“ des Endpunkts symptomatische Progression, Studie MAGNITUDE.....	16
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für die Komponente „Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen“ des Endpunkts symptomatische Progression, Studie MAGNITUDE.....	17
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für die Komponente „Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe“ des Endpunkts symptomatische Progression, Studie MAGNITUDE.....	17
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt symptomatische Progression (inkl. der Komponente „chronische Opioidgabe“), Sensitivitätsanalyse, Studie MAGNITUDE..	18

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BRCA	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
mCRPC	metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 26.03.2024 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A23-107 (Niraparib/Abirateronacetat – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) im Stellungnahmeverfahren [2] sowie nach der mündlichen Anhörung [3] nachgereichten Daten und Auswertungen für den Endpunkt symptomatische Progression aus der Studie MAGNITUDE unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [4].

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung von Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (im Folgenden Niraparib/Abirateronacetat + P) bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und Mutation im Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen 1 oder 2 (BRCA1/2), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, wurde für Fragestellung 1 (unvorbehandeltes mCRPC) die doppelblinde, randomisierte Studie MAGNITUDE herangezogen, in der Niraparib + Abirateronacetat + P mit Placebo + Abirateronacetat + P verglichen wurde. Eine ausführliche Beschreibung der Studie MAGNITUDE und der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation findet sich in der Dossierbewertung A23-107 [1].

In der Studie MAGNITUDE wurde unter anderem der Endpunkt symptomatische Progression erhoben. Wie in der Dossierbewertung A23-107 beschrieben, ist die symptomatische Progression grundsätzlich ein patientenrelevanter Endpunkt. Auf Basis der mit dem Dossier vorgelegten Informationen konnte allerdings nicht beurteilt werden, ob der Endpunkt in der vom pU gewählten Operationalisierung verwertbar ist (zur Begründung siehe A23-107 [1]).

Mit seiner Stellungnahme [2] und im Nachgang der mündlichen Anhörung [3] hat der pU weitere Daten bzw. Auswertungen für den Endpunkt symptomatische Progression vorgelegt, die im Folgenden bewertet werden.

2.1 Bewertung des Endpunkts symptomatische Progression

Der Endpunkt symptomatische Progression ist ein kombinierter Endpunkt, dessen Erhebung in der Studie MAGNITUDE prädefiniert war. Wie in der Nutzenbewertung beschrieben, fehlten jedoch genaue Angaben wie dieser kombinierte Endpunkt im Detail erhoben und ausgewertet wurde. So blieb für die Nutzenbewertung beispielsweise unklar,

- welche Ereignisse als symptomatisch definiert wurden und welche Ereignisse tatsächlich in den kombinierten Endpunkt eingehen,
- ob alle eingegangenen Ereignisse (insbesondere zu den Komponenten „krebsbedingte Morbiditätsereignisse“ und „Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe“) zwangsläufig patientenrelevant sind und
- wie in der Auswertung damit umgegangen wurde, dass die Komponente „Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen“ erst mit Version 5 des elektronischen Erfassungsbogens vom 16.01.2020 aufgenommen wurde und entsprechend davon auszugehen ist, dass im 1. Jahr nach Rekrutierung diese Komponente nicht erfasst wurde.

Mit der Stellungnahme legt der pU weitergehende Informationen und Auswertungen vor, die diese Unklarheiten teilweise, wenn auch nicht vollständig, beheben. Dies wird im Folgenden erläutert.

Erfasste Ereignisse und vom pU mit den Stellungnahmen vorgelegte Sensitivitätsanalyse

Zur Konkretisierung, welche Ereignisse im Endpunkt symptomatische Progression erfasst wurden, legt der pU mit der Stellungnahme eine Auflistung der eingehenden Kategorien (vom pU als „Terms“ bezeichnet) vor. Dabei ist ausschließlich die Komponente „krebsbedingte Morbiditätsereignisse“ in mehr als 1 Kategorie untergliedert. Für alle anderen Komponenten entspricht die Kategorie der übergeordneten und bereits im Dossier genannten Komponente. Damit bleibt weiterhin unklar, welche Ereignisse tatsächlich in diesem Endpunkt erfasst wurden. Dies ist hinsichtlich der Beurteilung der Patientenrelevanz – wie in der Nutzenbewertung beschrieben – insbesondere für die Komponenten „krebsbedingte Morbiditätsereignisse“ und „Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe“ relevant.

Für die Komponente „krebsbedingte Morbiditätsereignisse“ legt der pU Angaben dazu vor, wie sich die Ereignisse auf die Kategorien Rückenmarkskompression, Frakturen (symptomatisch und / oder pathologisch), Harnwegsobstruktion, andere Harnwegssymptome und akute Nierenschädigung verteilen. Nicht für alle diese Ereignisse ergibt sich die Patientenrelevanz bzw. eine Vergleichbarkeit der Schwere der Ereignisse unmittelbar. Der pU adressiert diese Unsicherheit in der Stellungnahme mit einer Sensitivitätsanalyse, die in dieser Komponente lediglich die Ereignisse Rückenmarkskompression oder Frakturen (symptomatisch und / oder pathologisch) berücksichtigt. Alle Ereignisse, die unter Harnwegsobstruktion, andere Harnwegssymptome oder akute Nierenschädigung erfasst wurden, bleiben in dieser Analyse unberücksichtigt. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar und sachgerecht. Für die Komponente „Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe“ liegen keine weiteren Informationen vor.

Darüber hinaus legt der pU eine Auflistung der qualifizierenden Ereignisse für den kombinierten Endpunkt vor, diese sind in Tabelle 1 in Fußnote „b“ ergänzt.

Ungeachtet dessen, dass Unklarheiten bestehen, welche Ereignisse tatsächlich in den kombinierten Endpunkt eingegangen sind, ist die gewählte Operationalisierung, nämlich die retrospektive Erfassung einer Intervention (Strahlentherapie, orthopädischer Eingriff, systemische Krebstherapie) aufgrund einer Symptomatik, unzureichend, um die Ereignisse der symptomatischen Progression hinreichend sensitiv zu erfassen. Dies wird auch durch die vom pU vorgelegte 2. Sensitivitätsanalyse, die zusätzlich die Komponente „Beginn einer chronischen Opioidgabe“ umfasst, nicht behoben. Wie bereits in der Nutzenbewertung beschrieben, ist auch mit dieser Komponente nicht sichergestellt, dass die Ereignisse der Schmerzprogression umfassend abgebildet werden. So wird mit der Sensitivitätsanalyse

lediglich der Beginn der Opioidtherapie erfasst, nicht aber z. B. andere supportive, symptomlindernde Therapien. Für eine messichere Erfassung sollte das symptomatische Ereignis direkt erfasst werden und nicht indirekt über die Erfassung der Einleitung einer Therapie. Die Konsequenzen, die sich hieraus ergeben, werden im zusammenfassenden Abschnitt weiter unten beschrieben.

Komponente „Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen“

Der pU führt in der Stellungnahme aus, dass vor der geänderten Version 5 des elektronischen Erfassungsbogens kein Patient eine neue systemische Krebstherapie begonnen hat. Somit bleibt die fehlende Erhebung dieser Komponente während des 1. Jahres nach Rekrutierung ohne Konsequenz.

Komponente „Einsatz einer externen Strahlentherapie bei skelettalen Ereignissen“

Für die Komponente „Einsatz einer externen Strahlentherapie bei skelettalen Ereignissen“ bleibt weiterhin unklar, ob eine palliative Strahlentherapie im gesamten Studienverlauf uneingeschränkt möglich war. Der pU äußert sich in seiner Stellungnahme zwar dahingehend, dass eine begleitende Strahlentherapie allen Patienten jederzeit während der Studie offen gestanden hätte. Demgegenüber stehen die Angaben der verschiedenen Studienprotokollversionen, nach denen eine Radiotherapie bis Protokollversion 2 nicht erlaubt war und anschließend nur in Einzelfällen in Absprache mit dem Sponsor.

Zusammenfassung und Konsequenzen für das Ausmaß des Zusatznutzens

Insgesamt kann der Endpunkt unter Berücksichtigung der vom pU als Sensitivitätsanalyse (für die Komponente „krebsbedingte Morbiditätsereignisse“) bezeichneten Auswertung für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Es bestehen weiterhin Unsicherheiten dahingehend, welche Ereignisse in der Komponente „andere krebbsbedingte Eingriffe“ erfasst wurden. Darüber hinaus ist die vom pU gewählte Operationalisierung (retrospektive Erfassung einer Intervention aufgrund einer Symptomatik) unzureichend, um die Ereignisse der symptomatischen Progression hinreichend sensitiv zu erfassen. Aus diesem Grund kann das Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt symptomatische Progression nicht quantifiziert werden.

2.1.1 Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts symptomatische Progression wird als hoch eingestuft. Dies ist darin begründet, dass ein hoher Anteil der Ereignisse erst nach Therapiewechsel aufgetreten ist (45 % gemäß Angabe des pU in der mündlichen Anhörung [3]) und damit zu einem Zeitpunkt, zu dem möglicherweise sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen nicht mehr verblindet waren. Da die Erhebung der Ergebnisse größtenteils retrospektiv erfolgte, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Entscheidung,

ob ein Ereignis als symptomatisches Progressionsereignis eingestuft wurde, durch die Kenntnis der erhaltenen Studienmedikation verzerrend beeinflusst wurde.

Unabhängig von diesem beim Verzerrungspotenzial beschriebenen Aspekt, ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse aufgrund der in der Nutzenbewertung beschriebenen Unsicherheiten, ob für alle Patienten der Studienpopulation eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert war, ob die potenziell verhältnismäßig lange Dauer der homologen Rekombinationsreparatur-Mutationstestung mit erlaubter Brückentherapie auf den aktuellen Versorgungskontext übertragbar ist und ob für alle Patienten eine adäquate Begleitbehandlung von Knochenmetastasen möglich war, reduziert. Insgesamt können aufgrund dieser Einschränkung für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

2.1.2 Ergebnisse

Die Ergebnisse für den Endpunkt der symptomatischen Progression sind in Tabelle 1 dargestellt. Die Daten aus dem Dossier sowie die in der Stellungnahme und im Nachgang der mündlichen Anhörung nachgereichten Daten des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind im Anhang A dargestellt.

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Niraparib + Abirateronacetat + P vs. Placebo + Abirateronacetat + P (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Niraparib + Abirateronacetat + P		Placebo + Abirateronacetat + P		Niraparib + Abirateronacetat + P vs. Abirateronacetat + P
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
MAGNITUDE					
Morbidität					
symptomatische Progression ^b	92	n. e. [36,5; n. b.] 25 (27,2 ^c)	88	28,3 [18,4; n. b.] 41 (46,6 ^c)	0,48 [0,29; 0,79]; 0,004 ^d
Auftreten krebsbedingter Morbiditätsereignisse ^e	92	n. e. 5 (5,4 ^c)	88	n. e. 7 (8,0 ^c)	0,64 [0,20; 2,01]; 0,441 ^d
externe Strahlentherapie bei skelettalen Symptomen	92	n. e. 12 (13,0)	88	n. e. 18 (20,5)	0,53 [0,25; 1,10]; 0,083
tumorbedingter orthopädisch- chirurgischer Eingriff	92	n. e. 0 (0)	88	n. e. 1 (1,1)	n. b.; 0,238
Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebsschmerzen	92	n. e. 9 (9,8)	88	n. e. [35,8; n. b.] 26 (29,5)	0,28 [0,13; 0,59]; < 0,001
Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe	92	n. e. 5 (5,4)	88	n. e. 6 (6,8)	0,76 [0,23; 2,50]; 0,652
<i>symptomatische Progression (inkl. der Komponente chronische Opioidgabe, ergänzend dargestellt)^{e, f, g}</i>	92	<i>n. e. [36,2; n. b.] 28 (30,4^c)</i>	88	<i>21,7 [17,3; 35,8] 46 (52,3^c)</i>	<i>0,46 [0,29; 0,75]; 0,002^d</i>
<i>chronische Opioidgabe</i>	92	<i>n. e. 6 (6,5)</i>	88	<i>n. e. 7 (8,0)</i>	<i>0,72 [0,24; 2,15]; 0,555</i>

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Niraparib + Abirateronacetat + P vs. Placebo + Abirateronacetat + P (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Niraparib + Abirateronacetat + P		Placebo + Abirateronacetat + P		Niraparib + Abirateronacetat + P vs. Abirateronacetat + P
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	
	Patienten mit Ereignis n (%)		Patienten mit Ereignis n (%)		
<p>a. HR, 95 %-KI berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test</p> <p>b. Anzahl der Patienten mit qualifizierendem Ereignis für den kombinierten Endpunkt symptomatische Progression (Interventions- vs. Kontrollarm):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Komponente „Auftreten krebsbedingter Morbiditätsereignisse“: 4 (4 %) vs. 6 (7 %) ▫ Komponente „externe Strahlentherapie bei skelettalen Symptomen“: 10 (11 %) vs. 16 (18 %) ▫ Komponente „tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriff“: 0 vs. 0 ▫ Komponente „Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen“: 7 (8 %) vs. 17 (19 %) ▫ Komponente „Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe“: 4 (4 %) vs. 3 (3 %) <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. HR, 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell</p> <p>e. In die vom pU mit der Stellungnahme nachgereichten Auswertungen gehen lediglich folgende krebsbedingte Morbiditätsereignisse ein: Rückenmarkskompression und Frakturen (symptomatisch und / oder pathologisch).</p> <p>f. Sensitivitätsanalyse mit Ergänzung der Komponente Zeit bis zur chronischen Opioidgabe (vom pU definiert als oraler Opioidkonsum über ≥ 3 Wochen; parenteraler Opioidkonsum über ≥ 7 Tage) innerhalb des Endpunktes Zeit bis zur symptomatischen Progression.</p> <p>g. Angaben zur Anzahl der Patienten mit qualifizierendem Ereignis fehlen</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; P: Prednison oder Prednisolon; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Für den Endpunkt symptomatische Progression zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Niraparib + Abirateronacetat + P. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Niraparib + Abirateronacetat + P im Vergleich zu Abirateronacetat + P. Das Ausmaß des Zusatznutzens für diesen Endpunkt ist aufgrund der im Abschnitt 2.1 (Textabschnitt „Zusammenfassung und Konsequenzen für das Ausmaß des Zusatznutzens“) beschriebenen Unsicherheiten nicht quantifizierbar.

Subgruppen und andere Effektmodifikationen

Analog zur Dossierbewertung A23-107 werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 bis < 75 Jahre / ≥ 75 Jahre)
- vorherige taxanhaltige Chemotherapie (ja / nein)

Für den Endpunkt symptomatische Progression zeigt sich jeweils keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05).

2.1.3 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 2 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 2: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Niraparib/Abirateronacetat + P im Vergleich zu Abirateronacetat + P

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben <ul style="list-style-type: none"> ▫ vorherige taxanhaltige Chemotherapie (nein): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich 	–
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ symptomatische Progression: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar 	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anämie (schweres UE): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
UE: unerwünschtes Ereignis	

Im Vergleich zur Nutzenbewertung A23-107 zeigt sich ein zusätzlicher positiver Effekt für den Endpunkt symptomatische Progression für alle Patienten der Fragestellung 1.

Aufgrund der bestehenden Effektmodifikation für das Merkmal vorherige taxanhaltige Chemotherapie für den Endpunkt Gesamtüberleben werden im Folgenden die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Niraparib/Abirateronacetat + P im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie getrennt abgeleitet:

Patienten ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie

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

Patienten mit vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie

Für Patienten mit vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, jedoch für den Endpunkt symptomatische Progression ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Demgegenüber steht ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit erheblichem Ausmaß für den Endpunkt Anämie in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen. In der Gesamtschau ergibt sich daraus für Patienten mit vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Zusammenfassung

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

2.2 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Niraparib/Abirateronacetat + P aus der Dossierbewertung A23-107 [1] für Fragestellung 1: Für die Subgruppe der Erwachsenen mit vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie mit unvorbehandeltem mCRPC und BRCA1/2-Mutation, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Niraparib/Abirateronacetat + P gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Subgruppe der Erwachsenen ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie der Fragestellung 1 ergibt sich, ebenso wie für Fragestellung 2, keine Änderung im Vergleich zur Dossierbewertung A23-107.

Die nachfolgende Tabelle 3 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Niraparib/Abirateronacetat + P unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A23-107 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 3: Niraparib/Abirateronacetat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

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

Tabelle 3: Niraparib/Abirateronacetat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

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

Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 28.03.2024]. URL:

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

2. Janssen-Cilag. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1719: Niraparib/Abirateronacetat

(Prostatakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst

verfügbar unter: <https://www.g->

[ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1013/#beschluesse](https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1013/#beschluesse) im Dokument

"Zusammenfassende Dokumentation"].

3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niraparib/Abirateronacetat (D-998); Mündliche

Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses -

stenografisches Wortprotokoll [online]. 2024 [Zugriff: 04.04.2024]. URL: <https://www.g->

[ba.de/downloads/91-1031-1013/2024-03-25_Wortprotokoll_Niraparib-Abirateronacetat_D-998.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1013/2024-03-25_Wortprotokoll_Niraparib-Abirateronacetat_D-998.pdf).

4. Janssen-Cilag. Niraparib/Abirateronacetat (Akeega); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß

§ 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 05.04.2024]. URL: <https://www.g->

[ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1013/#dossier](https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1013/#dossier).

Anhang A Kaplan-Meier-Kurven zu den im Addendum dargestellten Ereigniszeitanalysen (Fragestellung 1: Erwachsene mit unvorbehandeltem mCRPC und BRCA1/2-Mutation, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist)

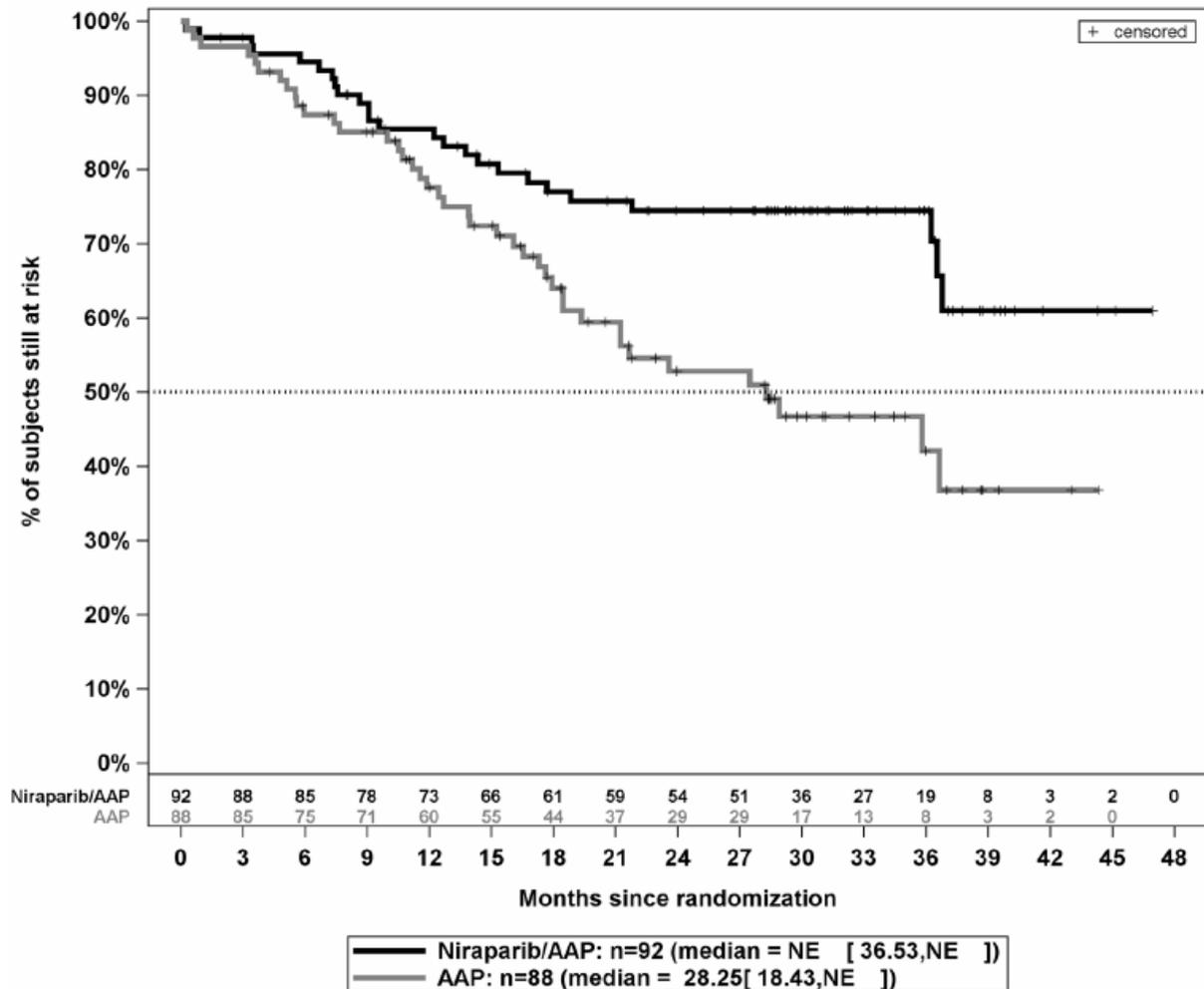


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt symptomatische Progression, Studie MAGNITUDE

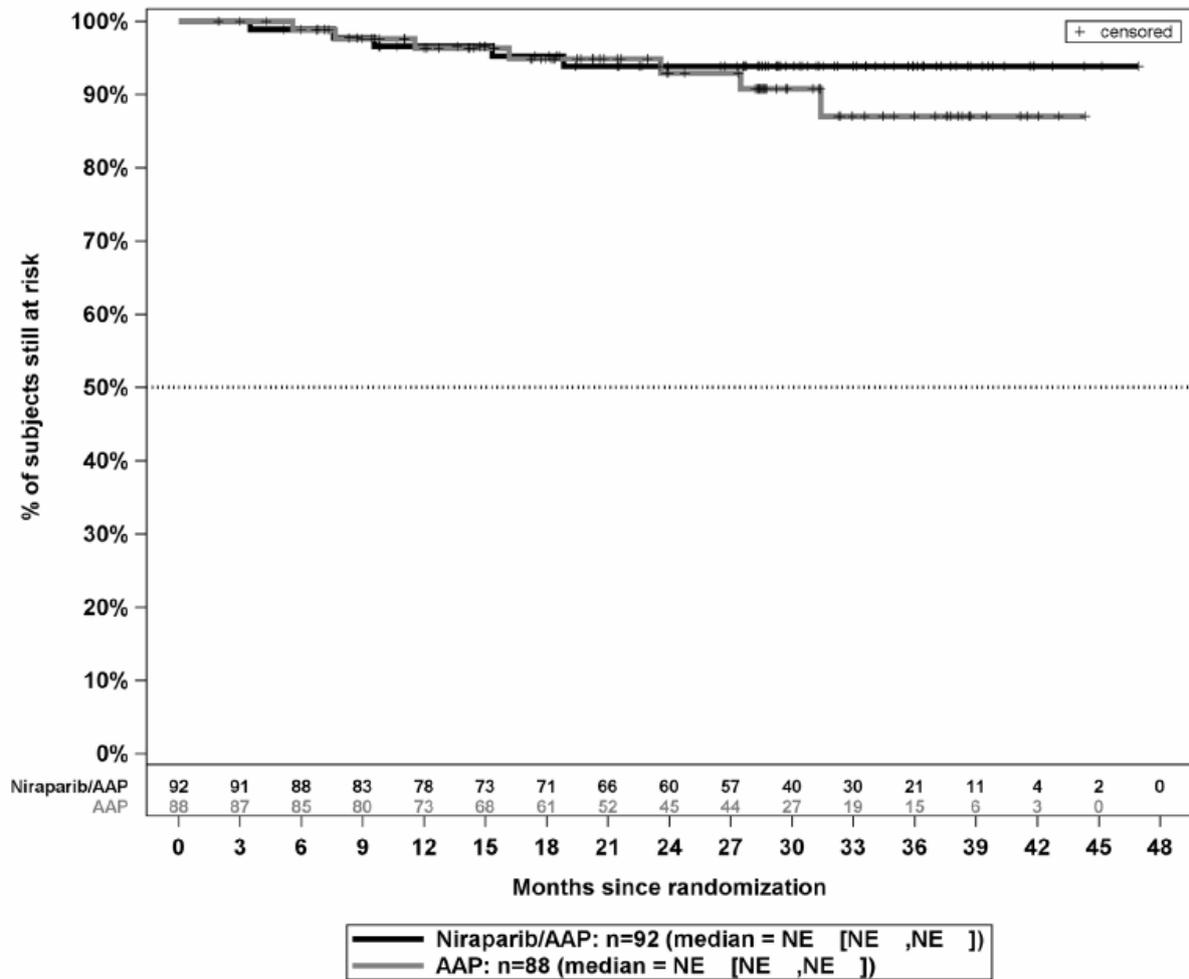


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für die Komponente „Aufreten krebsbedingter Morbiditätsereignisse“ des Endpunkts symptomatische Progression, Studie MAGNITUDE

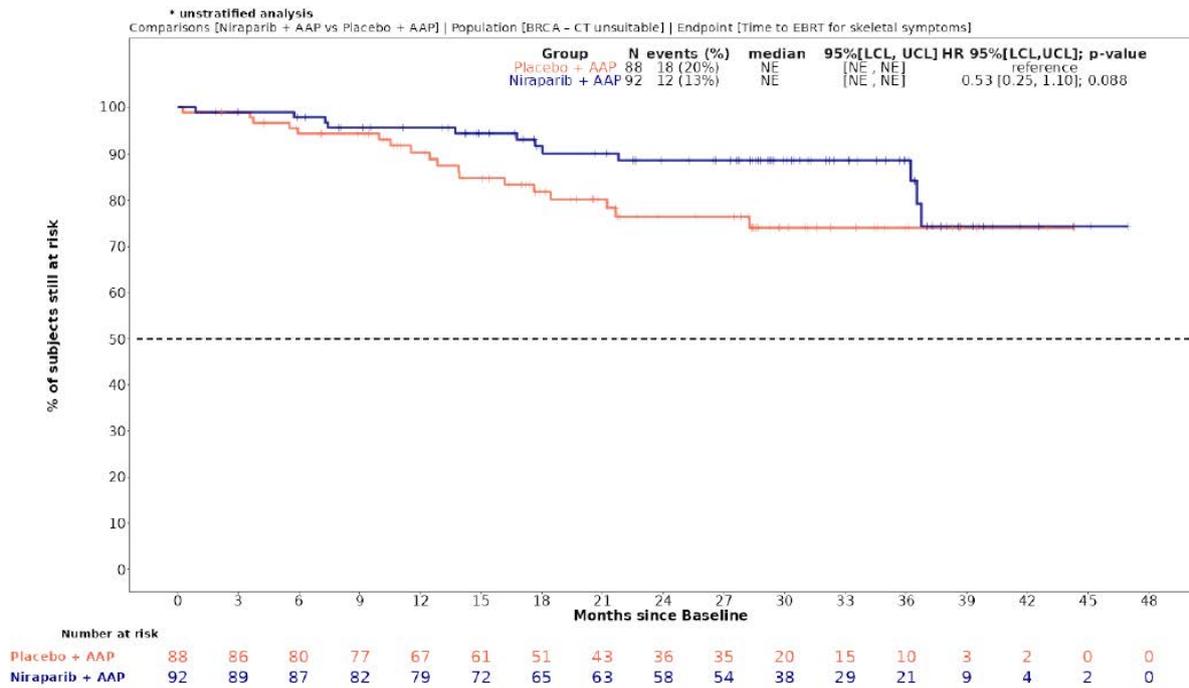


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für die Komponente „externe Strahlentherapie bei skelettalen Symptomen“ des Endpunkts symptomatische Progression, Studie MAGNITUDE

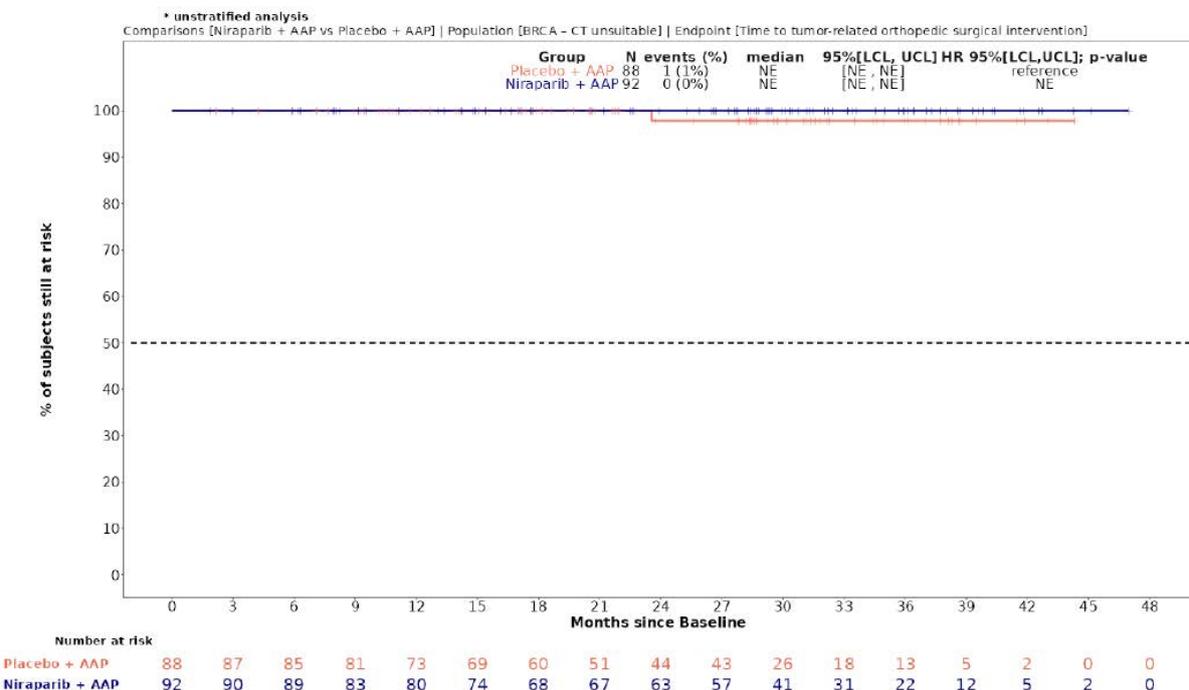


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für die Komponente „tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriff“ des Endpunkts symptomatische Progression, Studie MAGNITUDE

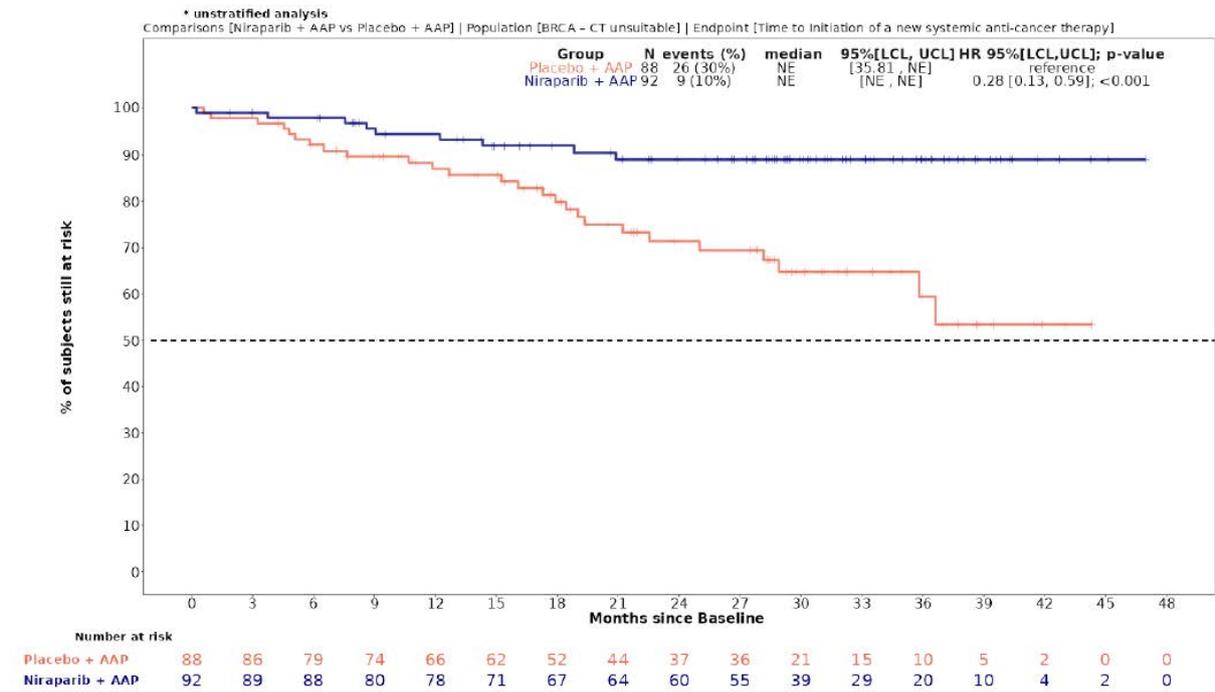


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für die Komponente „Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebs Schmerzen“ des Endpunkts symptomatische Progression, Studie MAGNITUDE

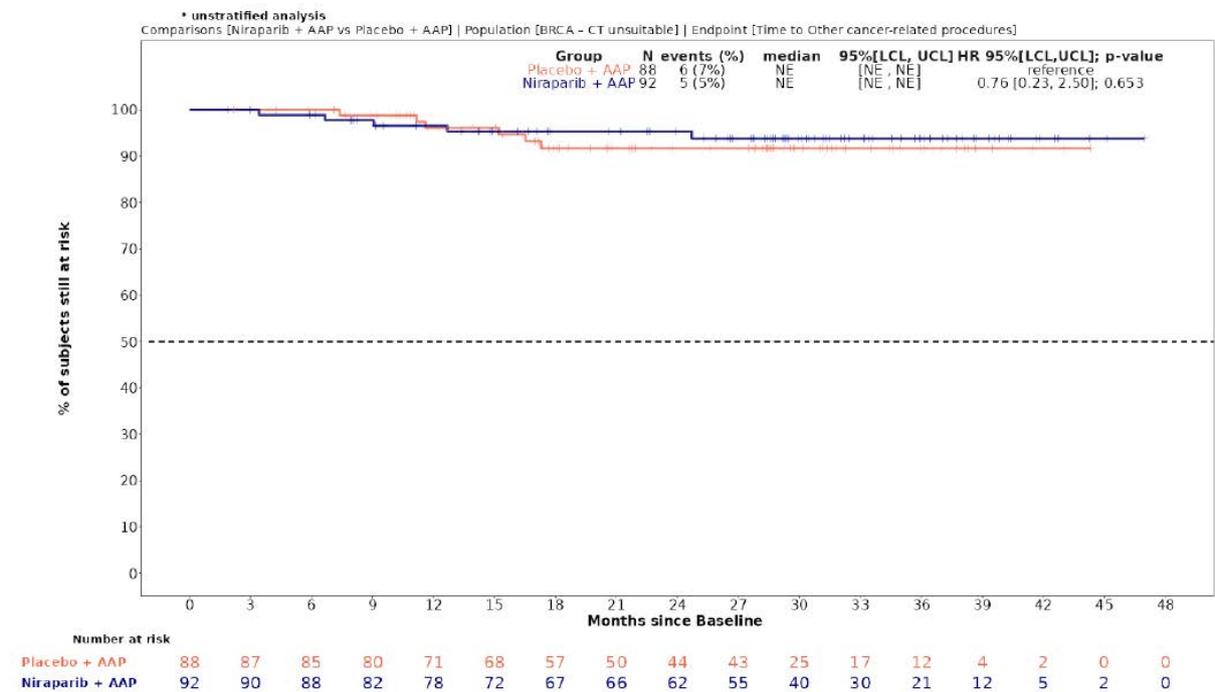


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für die Komponente „Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe“ des Endpunkts symptomatische Progression, Studie MAGNITUDE

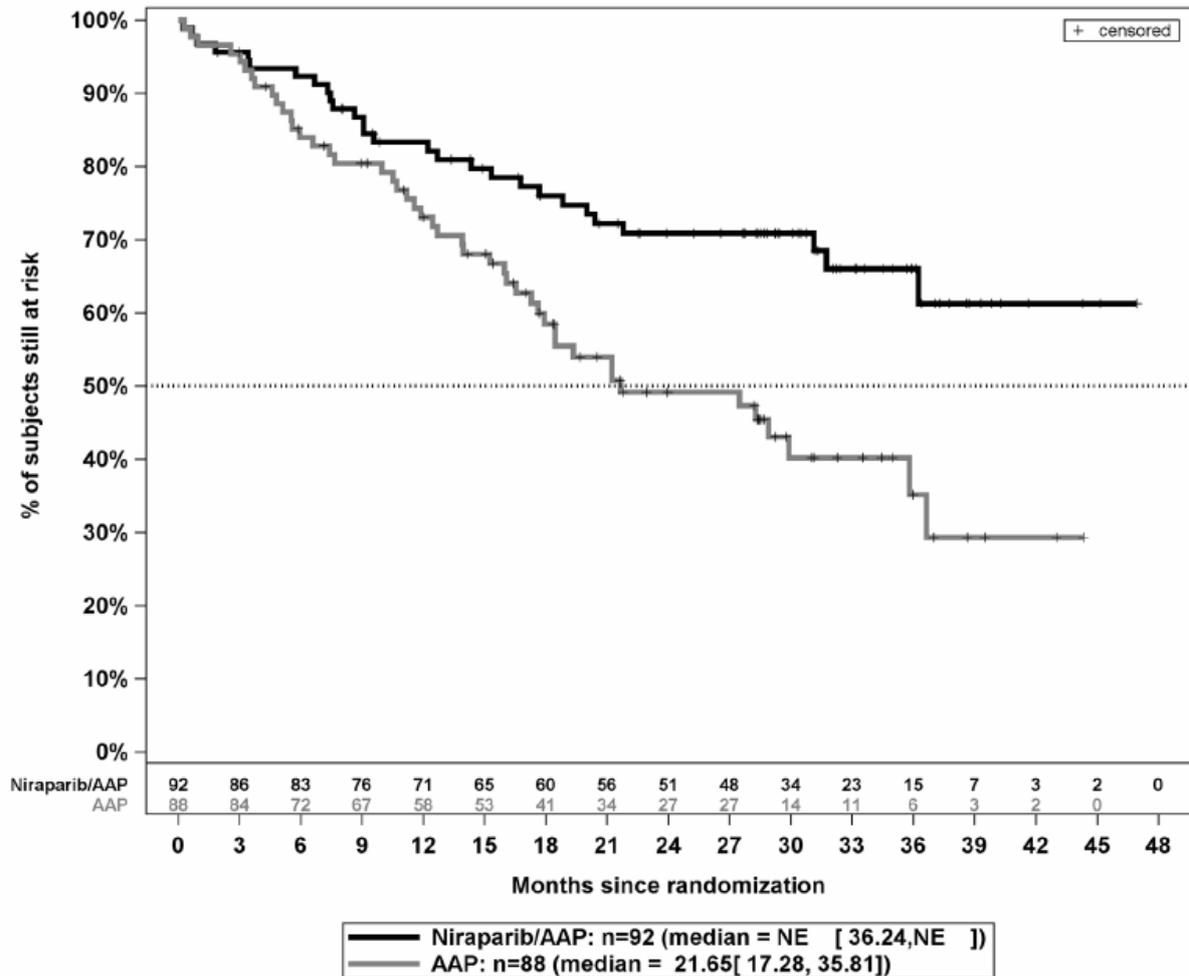


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt symptomatische Progression (inkl. der Komponente „chronische Opioidgabe“), Sensitivitätsanalyse, Studie MAGNITUDE