

Niraparib/Abirateronacetat (Prostatakarzinom)

Addendum zum Projekt A26-31
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 squares of varying shades of blue and grey, spanning the width of the page. The text 'ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)' is centered within the bar.

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)

Projekt: A26-98

Version: 1.0

Stand: 14.08.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2312

DOI: 10.60584/A26-98

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Niraparib/Abirateronacetat (Prostatakarzinom) – Addendum zum Projekt A26-31

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

28.07.2026

Interne Projektnummer

A26-98

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A26-98>

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); Addendum zum Projekt A26-31

(Dossierbewertung) [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-98>.

Schlagwörter

Niraparib, Abirateron, Prostatatumoren, Nutzenbewertung, NCT04497844

Keywords

Niraparib, Abiraterone, Prostatic Neoplasms, Benefit Assessment, NCT04497844

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Isabell Schellartz
- Jona Lilienthal
- Katrin Nink
- Sabine Ostlender
- Barbara Spix

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
3 Ergebnisse	3
3.1 Endpunkt symptomatische Progression	3
3.2 Ergänzende Informationen zum Einsatz von Folgetherapien.....	9
3.3 Ergänzende Informationen zur Bildung der Teilpopulation	10
3.4 Ergänzende Informationen zur Dosisreduktion.....	11
3.5 Ergänzende Informationen zu Beobachtungsdauern für PROs	12
3.6 Zusammenfassung.....	12
4 Literatur	14
Anhang A Ergebnisse zum Endpunkt symptomatische Progression inklusive der Teilkomponente Tod jeglicher Ursache (Effektschätzer zu den einzelnen Teilkomponenten inklusive Anzahl aller aufgetretenen Ereignisse).....	15
Anhang B Ergänzend dargestellte Ergebnisse.....	17
Anhang C Kaplan-Meier-Kurven zum kombinierten Endpunkt symptomatische Progression inklusive Tod jeglicher Ursache der Studie AMPLITUDE	19
Anhang D Kaplan-Meier-Kurven zu ergänzend dargestellten Endpunkten der Studie AMPLITUDE	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidity, qualifizierende Ereignisse) – RCT, direkter Vergleich: Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT, Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko- mHSPC und BRCA1/2-Mutationen.....	7
Tabelle 2: Anzahl der Patienten mit Knochenläsionen und Hochrisikokriterien zu Baseline – RCT, direkter Vergleich: Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT, Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen.....	11
Tabelle 3: Niraparib/Abirateronacetat + P + ADT – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	13
Tabelle 4: Ergebnisse (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT, Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen.....	15
Tabelle 5: Ergebnisse (Morbidity, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT, Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko- mHSPC und BRCA1/2-Mutationen.....	17

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den kombinierten Endpunkt symptomatische Progression inkl. Tod jeglicher Ursache in der Studie AMPLITUDE.....	19
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zur Teilkomponente Auftreten krebsbedingter Morbiditätsereignisse des kombinierten Endpunkts symptomatische Progression inkl. Tod jeglicher Ursache in der Studie AMPLITUDE.....	20
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zur Teilkomponente externe Strahlentherapie bei skelettalen oder beckenbezogenen Symptomen des kombinierten Endpunkts symptomatische Progression inkl. Tod jeglicher Ursache in der Studie AMPLITUDE	21
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zur Teilkomponente Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebsymptomen des kombinierten Endpunkts symptomatische Progression inkl. Tod jeglicher Ursache in der Studie AMPLITUDE	22
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zur Teilkomponente Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe des kombinierten Endpunkts symptomatische Progression inkl. Tod jeglicher Ursache in der Studie AMPLITUDE.....	23
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zur Teilkomponente Tod jeglicher Ursache des kombinierten Endpunkts symptomatische Progression inkl. Tod jeglicher Ursache in der Studie AMPLITUDE	24
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den kombinierten Endpunkt symptomatische Progression ohne Teilkomponente Tod jeglicher Ursache in der Studie AMPLITUDE (ergänzende Darstellung)	25
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den kombinierten Endpunkt symptomatische Progression inkl. Tod aufgrund von asymptomatischer Progression in der Studie AMPLITUDE (ergänzende Darstellung)	26

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Androgendeprivationstherapie
BPI-SF	Brief Pain Inventory-Short Form
BRCA	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
eCRF	Electronic Case Report Form (elektronischer Erfassungsbogen)
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostata
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HRR	homologe Rekombinationsreparatur
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
mCRPC	metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
mHSPC	metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom
P	Prednison oder Prednisolon
PRO	Patient-reported Outcome
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 28.07.2026 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A26-31 (Niraparib/Abirateronacetat – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der im Stellungnahmeverfahren und nach der Anhörung durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Auswertungen [2,3] zur Studie AMPLITUDE unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [4]:

- Analysen und ergänzende Informationen zum Endpunkt „Zeit bis zur symptomatischen Progression“ für Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen (Analysepopulation)
- ergänzende Informationen zur Gabe von Folgetherapien
- ergänzende Informationen zu Zuschnittskriterien der Analysepopulation
- ergänzende Informationen zur fachinformationskonformen Dosisreduktion von Niraparib/Abirateronacetat in Studie AMPLITUDE
- ergänzende Informationen zur Nachbeobachtungszeit für PRO-Erhebungsinstrumente

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 (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) wurde die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) AMPLITUDE eingeschlossen. Eine detaillierte Beschreibung der Studie findet sich in der Dossierbewertung A26-31.

In der Dossierbewertung A26-31 wurden verschiedene Unsicherheiten in Bezug auf die Teilkomponenten des kombinierten Endpunkts symptomatische Progression beschrieben. Insbesondere war nicht auszuschließen, dass ein relevanter Anteil an zensierten Patienten im Interventionsarm gestorben ist, ohne dass eine symptomatische Progression gemäß der Operationalisierung des vorliegenden Endpunkts adäquat erfasst wurde. Die fehlende Berücksichtigung von Tod jeglicher Ursache als Teilkomponente im Endpunkt symptomatische Progression führte daher in der vorliegenden Datensituation dazu, dass die Ergebnisse des Endpunkts nicht sinnvoll interpretierbar waren.

Darüber hinaus wurde die post-hoc Ergänzung der Teilkomponente chronische Opioidgabe sowie die Erfassung der Einleitung der jeweiligen Intervention als maßgeblichen Zeitpunkt als nicht sachgerecht bewertet. Zusätzlich bestanden Unsicherheiten, ob in der Teilkomponente Einsatz anderer krebsspezifischer Eingriffe grundsätzlich auch externe Strahlentherapien als symptomatische Progressionsereignisse erfasst werden konnten. Zur Sicherstellung der unmittelbaren Patientenrelevanz der ursächlichen Symptome waren außerdem ergänzende Informationen zu deren Schweregrad und dem zugrundeliegenden Klassifikationssystem erforderlich.

Darüber hinaus wurden in der Dossierbewertung A26-31 weitere Unsicherheiten zum Einsatz von Folgetherapien, zur Bildung der bewertungsrelevanten Teilpopulation an Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen, zur Dosisreduktion von Niraparib/Abirateronacetat sowie zu Beobachtungsdauern von Patient-reported Outcomes (PROs) beschrieben.

Mit seiner Stellungnahme vom 06.07.2026 [2] sowie im Nachgang zur Anhörung [3] hat der pU ergänzende Informationen und Analysen zum Endpunkt symptomatische Progression nachgeliefert sowie ergänzende Informationen zum Einsatz von Folgetherapien, zur Bildung der Teilpopulation an Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen, zur Dosisreduktion von Niraparib/Abirateronacetat und den Beobachtungszeiten von PROs. Diese werden nachfolgend bewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Endpunkt symptomatische Progression

Vom pU nachgelieferte ergänzende Informationen zur Erfassung symptomatischer Progressionsereignisse

Teilkomponente Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe

Der pU beschreibt in seiner Stellungnahme, dass im elektronischen Erfassungsbogen (eCRF) über das separate Fallberichtsformular zur Erfassung von Radiotherapien alle Radiotherapien inkl. korrespondierender Informationen zur Intervention (z. B. Lokalisation der Bestrahlung) eingetragen werden konnten. Zu diesen Informationen gehörte auch, ob diese aufgrund eines Progressionsereignisses durchgeführt wurden. Damit kann davon ausgegangen werden, dass externe Strahlentherapien, die nicht das Skelett oder Becken betreffen, in der Teilkomponente Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe erfasst werden konnten und somit alle Strahlentherapien aufgrund von Progressionsereignissen als Ereignisse im Endpunkt symptomatische Progression erfasst wurden.

Patientenrelevanz pathologischer Frakturen in der Komponente Auftreten krebsbedingter Morbiditätsereignisse

Der pU beschreibt in seiner Stellungnahme, dass zur Klassifikation der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (UEs) für den Endpunkt symptomatische Progression das Klassifikationssystem nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, Version 5.0) verwendet wurde. Außerdem klärt er auf, dass es sich bei allen 3 erfassten Frakturen um pathologische Frakturen handelte. Eine pathologische Fraktur bedeute nicht per se das Fehlen einer Symptomatik, sondern beschreibe die Ursache (krebsbedingt). Frakturen des Grades 2 und 3 seien gemäß der in der Studie eingesetzten Klassifikation nach CTCAE symptomatisch, mit einer klinisch relevanten Einschränkung verbunden und damit als patientenrelevant einzuordnen. In die Ergebnisse zum Endpunkt symptomatische Progression sei lediglich ein einzelnes Ereignis einer asymptomatischen Fraktur des Grades 1 im Kontrollarm erfasst worden. Diese pathologische Fraktur mit Grad 1 wurde in den nachgelieferten Analysen nicht als Ereignis berücksichtigt (siehe nachfolgenden Abschnitt). Dies ist sachgerecht.

Schweregrad der eingegangenen Ereignisse zu Harnwegsobstruktionen in der Komponente Auftreten krebsbedingter Morbiditätsereignisse

Darüber hinaus erläutert der pU in seiner Stellungnahme, dass nur 1 Patient mit einer Harnwegsobstruktion in die Analyse eingegangen sei und es sich hierbei um einen CTCAE-Grad von 3 handele. Eine Harnwegsobstruktion mit einem Grad von 3 sei patientenrelevant, da diese eine schwere Blockade des Urinabflusses darstelle, die eine dringende medizinische Maßnahme wie eine stationäre Aufnahme, eine radiologische Intervention oder einen chirurgischen Eingriff erfordere.

Zusammenfassend löst der pU durch die ergänzenden Informationen und die nachgereichten Analysen ohne Berücksichtigung der pathologischen Fraktur mit einem Grad von 1 als Ereignis im kombinierten Endpunkt symptomatische Progression die Unsicherheiten in Bezug auf die zuvor benannten Teilkomponenten auf.

Vom pU nachgelieferte Analysen

Der pU liefert in seiner Stellungnahme sowie im Nachgang zur Anhörung verschiedene Analysen nach. In allen nachgereichten Analysen wird:

- 1) der Zeitpunkt des Symptombeginns (UE-Datum) als maßgeblicher Zeitpunkt für das Ereignis verwendet,
- 2) die Teilkomponente „chronische Opioidgabe“ nicht berücksichtigt und
- 3) 1 Ereignis mit einer pathologischen Fraktur vom Grad 1 nicht als Ereignis für den Endpunkt berücksichtigt.

Damit werden einzelne Kritikpunkte aus der Dossierbewertung A26-31 adäquat adressiert. In den folgenden Abschnitten wird die Geeignetheit der nachgelieferten Analysen im Weiteren bewertet.

Analysen A und B (Fine-Gray-Modell)

Unter Einbezug der oben genannten Punkte 1) bis 3) legt der pU in seiner Stellungnahme die Analysen A und B unter Anwendung eines stratifizierten Fine-Gray-Modells [5] vor. Dabei werden in den Analysen Todesereignisse folgendermaßen berücksichtigt:

Analyse A: Todesereignisse jeglicher Ursache ohne vorherige symptomatische Progression werden als konkurrierende Ereignisse berücksichtigt.

Analyse B: Todesereignisse, die auf eine asymptomatische Progression zurückzuführen sind, werden als Ereignisse in der Teilkomponente erfasst, alle übrigen Todesereignisse ohne vorherige asymptomatische Progression werden als konkurrierende Ereignisse berücksichtigt. Es ist hervorzuheben, dass die eingehenden Progressionsereignisse dabei nicht auf einer symptomatischen Progression beruhen, sondern auf anderen Parametern wie radiografische Bildgebung.

Wie in der Dossierbewertung A26-31 beschrieben, ist in der vorliegenden Datensituation die präspezifizierte Analyse notwendig, die Tod jeglicher Ursache als Teilkomponente des kombinierten Endpunkts berücksichtigt. Die Analyse A unter Anwendung des stratifizierten Fine-Gray-Modells ist nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da Todesereignisse jeglicher Ursache als konkurrierende Ereignisse betrachtet werden und diese damit nicht als Teilkomponente in den Endpunkt symptomatische Progression eingehen. Die Analyse B unter

Anwendung des stratifizierten Fine-Gray-Modells ist ebenfalls nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da diese ausschließlich Todesfälle als Ereignisse umfasst, denen – gemäß Angaben des pU in der mündlichen Anhörung – keine symptomatischen und damit qualifizierenden, sondern asymptomatische Progressionsereignisse vorausgegangen sind, wie bspw. radiografische Bildgebung. Damit entspricht diese Analyse nicht der ursprünglichen Planung, Tod jeglicher Ursache als Teilkomponente des Endpunkts symptomatische Progression zu berücksichtigen. Dies wäre aber in der vorliegenden Datenkonstellation, wie in der Dossierbewertung A26-31 beschrieben, erforderlich. Die Ergebnisse zu den Analysen A und B sind in Anhang B (siehe Tabelle 5, Fußnoten c und d) ergänzend dargestellt.

Ereigniszeitanalysen mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell

Der pU liefert in seiner Stellungnahme zudem Ereigniszeitanalysen unter Verwendung eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells zum Endpunkt symptomatische Progression in 2 verschiedenen Operationalisierungen: symptomatische Progression ohne die Teilkomponente Tod jeglicher Ursache sowie symptomatische Progression inklusive Tod aufgrund von asymptomatischer Progression; jeweils unter Einbezug der oben beschriebenen Punkte 1) bis 3). Wie in der Dossierbewertung A26-31 beschrieben, ist in der vorliegenden Datensituation die präspezifizierte Analyse notwendig, die Tod jeglicher Ursache als relevante Teilkomponente des kombinierten Endpunkts berücksichtigt. Aus diesem Grund ist die Ereigniszeitanalyse zum Endpunkt symptomatische Progression ohne die Teilkomponente Tod jeglicher Ursache nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Die zweite Analyse umfasst Todesfälle, die auf eine asymptomatische Progression zurückzuführen sind, wie bspw. radiografische Bildgebung. Damit entspricht diese Analyse ebenfalls nicht der ursprünglichen Planung, Tod jeglicher Ursache als Teilkomponente des Endpunkts symptomatische Progression zu berücksichtigen. Dies wäre aber in der vorliegenden Datenkonstellation, wie in der Dossierbewertung A26-31 beschrieben, erforderlich. Die Ergebnisse beider Analysen sind ergänzend in Tabelle 1 bzw. Anhang B (siehe Tabelle 5) dargestellt, die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven zu den kombinierten Endpunkten sind ergänzend in Anhang D dargestellt.

Im Nachgang zur Anhörung hat der pU zudem eine weitere Analyse nachgereicht, die Tod jeglicher Ursache als Teilkomponente berücksichtigt und die oben beschriebenen Punkte 1) bis 3) aufgreift. Des Weiteren macht er Angaben zur Anzahl qualifizierender Ereignisse für die einzelnen Teilkomponenten (siehe Tabelle 1). Daraus geht hervor, dass im kombinierten Endpunkt der Tod das häufigste qualifizierende Ereignis darstellt. Dies betrifft 16 von 24 Ereignissen (67 %) im Interventionsarm und 12 von 30 Ereignisse (40 %) im Kontrollarm; 33 % vs. 60 % der qualifizierenden Ereignisse traten in den übrigen Teilkomponenten auf. Daraus geht auch hervor, dass sich die Anteile der qualifizierenden Ereignisse in der Teilkomponente Tod jeglicher Ursache an den Ereignissen im kombinierten Endpunkt zwischen den Studienarmen deutlich unterscheiden. Insgesamt unterscheidet sich dadurch auch die Richtung der Ergebnisse der Teilkomponente Tod jeglicher Ursache (höherer Anteil

qualifizierender Ereignisse im Interventionsarm: 16 vs. 12) von den übrigen Teilkomponenten (höherer Anteil qualifizierender Ereignisse im Vergleichsarm: 8 vs. 18), auch wenn sich in den einzelnen Teilkomponenten keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigen. Hinzu kommt, dass das Ergebnis des kombinierten Endpunkts symptomatische Progression maßgeblich durch Todesereignisse (67 % vs. 40 %) dominiert wird, die bereits im Endpunkt Gesamtüberleben erfasst sind. Für den kombinierten Endpunkt symptomatische Progression inkl. Tod jeglicher Ursache gibt es zwar keine Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial schließen lassen. Dennoch führt die Dominanz der Teilkomponente Tod jeglicher Ursache dazu, dass die Ergebnisse in der vorliegenden Datensituation inhaltlich für das Konstrukt des kombinierten Endpunkts symptomatische Progression lediglich eingeschränkt interpretierbar sind. Gleichzeitig ist es in der vorliegenden Datenkonstellation aber auch nicht sachgerecht, den kombinierten Endpunkt ohne die Komponente Tod jeglicher Ursache zu interpretieren. Die Ergebnisse inklusive der Anzahl qualifizierender Ereignisse in den einzelnen Teilkomponenten werden in Tabelle 1 dargestellt. Effektschätzer zu den einzelnen Teilkomponenten inklusive Anzahl aller aufgetretenen Ereignisse werden in Anhang A (siehe Tabelle 4) und Kaplan-Meier-Kurven in Anhang C dargestellt.

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität, qualifizierende Ereignisse) – 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/ Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT		Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT		Niraparib/ Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit qualifizierendem Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit qualifizierendem Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
AMPLITUDE					
Morbidität					
symptomatische Progression inklusive der Teilkomponente Tod jeglicher Ursache ^b	58	n. e. [28,12; n. b.] 24 (41,4)	50	35,5 [25,69; 42,61] 30 (60,0)	0,67 [0,39; 1,15]; 0,143
Auftreten krebsbedingter Morbiditätsereignisse ^c	58	– 1 (1,7)	50	– 4 (8,0)	–
externe Strahlentherapie bei skelettalen oder beckenbezogenen Symptomen ^d	58	– 4 (6,9)	50	– 7 (14,0)	–
tumorbedingter orthopädisch- chirurgischer Eingriff ^e	58	– 0 (0)	50	– 0 (0)	–
Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebsymptomen ^f	58	– 3 (5,2)	50	– 4 (8,0)	–
Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe ^g	58	– 0 (0)	50	– 3 (6,0)	–
Tod jeglicher Ursache ^h	58	– 16 (27,6)	50	– 12 (24,0)	–
<i>ergänzend: symptomatische Progression ohne Teilkomponente Tod jeglicher Ursacheⁱ</i>	58	<i>n. e.</i> <i>8 (13,8)</i>	50	<i>n. b. [39,72; n. b.]</i> <i>18 (36,0)</i>	<i>0,33 [0,14; 0,79];</i> <i>0,013</i>

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität, qualifizierende Ereignisse) – 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/ Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT		Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT		Niraparib/ Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit qualifizierendem Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit qualifizierendem Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
a. HR, 95 %-KI und p-Wert: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell b. präspezifizierte Operationalisierung mit Datum des Symptoms (UE-Datum), ohne pathologische Fraktur Grad 1; besteht aus den Teilkomponenten Auftreten krebsbedingter Morbiditätsereignisse, externe Strahlentherapie bei skelettalen oder beckenbezogenen Symptomen, tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriff, Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebsymptomen, Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe und Tod jeglicher Ursache c. Anzahl Patienten mit Ereignis in der Teilkomponente Auftreten krebsbedingter Morbiditätsereignisse: 1 vs. 5 d. Anzahl Patienten mit Ereignis in der Teilkomponente externe Strahlentherapie bei skelettalen oder beckenbezogenen Symptomen: 4 vs. 8 e. Anzahl Patienten mit Ereignis in der Teilkomponente tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriff: 0 vs. 0 f. Anzahl Patienten mit Ereignis in der Teilkomponente Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebsymptomen: 3 vs. 6 g. Anzahl Patienten mit Ereignis in der Teilkomponente Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe: 0 vs. 3 h. Anzahl Patienten mit Ereignis in der Teilkomponente Tod jeglicher Ursache: 23 vs. 28 i. Operationalisierung mit Datum des Symptoms (UE-Datum), ohne pathologische Fraktur Grad 1; besteht aus den Teilkomponenten Auftreten krebsbedingter Morbiditätsereignisse, externe Strahlentherapie bei skelettalen oder beckenbezogenen Symptomen, tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriff, Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebsymptomen und Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe 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; UE: unerwünschtes Ereignis					

Morbidität

Für den Endpunkt symptomatische Progression inkl. der Teilkomponente Tod jeglicher Ursache 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.

3.2 Ergänzende Informationen zum Einsatz von Folgetherapien

In Modul 4 A hat der pU Angaben zu einzelnen Wirkstoffen jeglicher Folgetherapielinien vorgelegt. Angaben zu Wirkstoff(en) in der 1. Folgetherapie sowie Wirkstoffkombinationen fehlten.

Die Empfehlungen der S3-Leitlinie [6] für das kastrationsresistente Stadium des metastasierten Prostatakarzinoms (mCRPC) unter Berücksichtigung einer Vortherapie mit Abirateronacetat und BRCA1/2-Mutation umfassen 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(Lu177)Vipivotidtetraxetan (für Patienten, die keine Chemotherapie bekommen können).

Es fanden sich zwar die in der S3-Leitlinie genannten Wirkstoffe in den in Modul 4 A vorgelegten Angaben zu Folgetherapien wieder. Es blieb jedoch unklar, in welcher Folgetherapielinie die Patienten die genannten Wirkstoffe erhielten und ob diese in einer Wirkstoffkombination verabreicht wurden. Hinzu kam, dass der Anteil der Patienten, die die Behandlung mit Niraparib/Abirateronacetat + Prednison + ADT unter radiografischem Progress fortsetzten, wenn sie keine klinische Progression aufwiesen, auf Basis der vorliegenden Informationen im Dossier unklar war, und die Patienten mit Weiterbehandlung mit der Studienmedikation im Interventionsarm nicht in den Angaben zu Folgetherapien enthalten waren. Folglich konnte der Einsatz der in Modul 4 A vorgelegten Wirkstoffe in der Folgetherapie nicht bewertet werden. Die daraus entstandene Unsicherheit blieb in der Dossierbewertung A26-31 jedoch ohne Konsequenz.

Der pU legt in seiner Stellungnahme Angaben zu Wirkstoffen und deren Einsatz als Mono- oder Kombinationstherapie in den Folgetherapielinien 1 bis 4 vor. Bezogen auf Patienten mit radiografischer Progression erhielt der überwiegende Anteil an Patienten Docetaxel in der 1. Folgetherapielinie (42 % in beiden Armen) bzw. eine Olaparib-Monotherapie (11 % vs. 21 % im Interventions- bzw. Vergleichsarm). Diese beiden Therapien entsprechen den Leitlinienempfehlungen. Zudem erhielt kein Patient in der 1. Folgetherapielinie Lutetium(Lu 177)Vipivotidtetraxetan, ein Anteil von 21 % vs. 12 % der Patienten erhielt Enzalutamid als Monotherapie. Wie bereits in der Dossierbewertung A26-31 beschrieben, ergeben sich daraus keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Der pU macht außerdem Angaben dazu, wie viele Patienten im Interventionsarm die Behandlung mit Niraparib/Abirateronacetat + Prednison + ADT nach einem radiografischen Progress fortsetzen. Von der relevanten Teilpopulation setzten 12 von 19 Patienten (63 %) bzw. 25 von 33 Patienten (76 %) im Interventions- bzw. Vergleichsarm ihre Behandlung nach radiografischem Progress fort. Die mediane Expositionsdauer der Patienten war dabei mit 1,3 Monaten bzw. 1,8 Monaten allerdings nur kurz. Daher wird davon ausgegangen, dass diese sich nicht auf patientenrelevante Endpunkte auswirkt und bleibt so ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung.

3.3 Ergänzende Informationen zur Bildung der Teilpopulation

In der Dossierbewertung wurden Unsicherheiten zur Bildung der Teilpopulation beschrieben. In die Studie AMPLITUDE wurden Patienten mit mHSPC und homologe Rekombinationsreparatur(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 beschreibt im Dossier die Teilpopulation von Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen. Als neudiagnostiziert galten laut pU Patienten, die gemäß den Kriterien aus der Zulassungsstudie LATITUDE von Abirateronacetat [7] innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung mit einem mHSPC diagnostiziert wurden. Auf Basis der vorliegenden Informationen im Dossier bestand jedoch eine Unsicherheit, ob die vorgelegte Teilpopulation anhand der Hochrisiko-Kriterien aus der Studie LATITUDE gebildet wurde. Da es in den Leitlinien kein einheitliches Klassifikationssystem zur Definition eines Hochrisiko-mHSPC gibt und auf Basis der vorliegenden Informationen davon auszugehen war, dass ein Großteil der Patienten aus der gebildeten Teilpopulation ein Hochrisiko-mHSPC aufweist, blieb diese Unsicherheit in der Dossierbewertung A26-31 ohne Konsequenz.

Der pU beschreibt in seiner Stellungnahme, dass die Bildung der Teilpopulation anhand der Kriterien aus der LATITUDE-Studie erfolgte. Als neudiagnostiziert galten demnach Patienten, die innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung mit einem mHSPC (Metastasierungsstadium M1) diagnostiziert wurden. Ein Hochrisiko-mHSPC lag vor, wenn mindestens 2 der folgenden 3 Risikofaktoren vorliegen:

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

Der pU liefert in seiner Stellungnahme Angaben zum Anteil der Patienten mit ≥ 3 Läsionen in der Skelettszintigrafie und zum Anteil der Patienten mit 2/3 bzw. 3/3 Hochrisikokriterien gemäß LATITUDE zu Baseline (siehe Tabelle 2). 98 % der Patienten wiesen ≥ 3 Läsionen in der Skelettszintigrafie auf und alle Patienten erfüllten mindestens 2/3 Hochrisikokriterien gemäß der Studie LATITUDE.

Somit wiesen alle Patienten der gebildeten Teilpopulation der Studie AMPLITUDE ein neudiagnostiziertes Hochrisiko-mHSPC gemäß den Kriterien der Studie LATITUDE und zusätzlich BRCA1/2-Mutationen auf.

Tabelle 2: Anzahl der Patienten mit Knochenläsionen und Hochrisikokriterien zu Baseline – RCT, direkter Vergleich: Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT, Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen

Studie Charakteristikum Kategorie	Niraparib/Abirateron- acetat + Placebo + Prednison + ADT N = 58	Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT N = 50
AMPLITUDE		
Anzahl der Läsionen in der Knochenszintigraphie zu Baseline, n (%)		
< 3	1 (2)	1 (2)
≥ 3	57 (98)	49 (98)
Anzahl der Patienten mit Hochrisikokriterien gemäß LATITUDE zu Baseline, n (%)		
2 von 3 Hochrisikokriterien	49 (84)	42 (84)
3 von 3 Hochrisikokriterien	9 (16)	8 (16)
ADT: Androgendeprivationstherapie; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

3.4 Ergänzende Informationen zur Dosisreduktion

In der Dossierbewertung A26-31 wurde beschrieben, dass Dosisreduktionen oder ein Behandlungsabbruch aufgrund von UEs nicht vollständig der Fachinformation [8] entspricht, da unklar war, ob eine Dosisreduktion auf 100 mg Niraparib / 1000 mg Abirateronacetat mit 2 Tabletten niedrigerer Stärke (50 mg Niraparib / 500 mg Abirateronacetat) vorgesehen war. Die beschriebenen Kritikpunkte blieben ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung.

Der pU beschreibt in seiner Stellungnahme, dass gemäß Studienprotokoll eine Tablette niedrigerer Stärke (50 mg Niraparib / 500 mg Abirateronacetat) zur Verfügung stand, um die Dosis entsprechend patientenindividuell anzupassen. Diese Vorgehensweise entspricht der Fachinformation und ist somit sachgerecht.

3.5 Ergänzende Informationen zu Beobachtungsdauern für PROs

In der Dossierbewertung A26-31 wurde beschrieben, dass auf Basis der Angaben zur Behandlungsdauer und der tatsächlichen Beobachtungszeiten der Endpunkte Schmerz (BPI-SF), Gesundheitszustand (EQ-5D) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P) unklar ist, bis wann diese Endpunkte tatsächlich erhoben wurden. Des Weiteren war 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.

Der pU verweist in seiner Stellungnahme auf die Beschreibung der geplanten Beobachtungsdauern für die PROs (BPI-SF, FACT-P und EQ-5D) im Studienprotokoll. BPI-SF und FACT-P wurden bis zum Behandlungsende erhoben, EQ-5D bis 1 Jahr nach Behandlungsende. Hinsichtlich der tatsächlichen Beobachtungsdauern beruft er sich auf die Rücklaufquoten der Erhebungsinstrumente BPI-SF und FACT-P in Modul 4 A. Er beschreibt die medianen Beobachtungsdauern zu BPI-SF und FACT-P als vergleichbar zu den medianen Behandlungsdauern. Die medianen Beobachtungsdauern von BPI-SF und FACT-P sind mit 29,5 Monaten im Interventionsarm jedoch kürzer als die mediane Behandlungsdauer (32,0 Monate). Gründe dafür legt der pU mit seiner Stellungnahme nicht vor. Im Kontrollarm zeigt sich dagegen keine kürzere mediane Beobachtungsdauer im Vergleich zur medianen Behandlungsdauer. Der Unterschied in Bezug auf den Vergleich zwischen Behandlungs- und Beobachtungsdauer zwischen den Studienarmen lässt sich mutmaßlich auf den differenziellen Rücklauf der Fragebögen BPI-SF und FACT-P zum Ende der Behandlung zurückführen. Warum die Rücklaufquote zum Ende der Behandlung im Interventionsarm niedriger ist als im Kontrollarm bleibt unklar. Wie bereits in der Dossierbewertung A26-31 beschrieben, ergeben sich mit Blick auf die Kaplan-Meier-Kurven keine Hinweise, die gegen die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu diesen Endpunkten sprechen.

3.6 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Niraparib/Abirateronacetat + P + ADT aus der Dossierbewertung A26-31 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 3 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Niraparib/Abirateronacetat + P + ADT unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A26-31 und des vorliegenden Addendums.

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		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.
Niraparib/Abirateronacetat (Prostatakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V;
Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: 28.07.2026]. URL: https://doi.org/10.60584/A26-31_V1.1.
2. Johnson & Johnson. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. A26-31:
Niraparib/Abirateronacetat (Prostatakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.
2026: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1327/#beschluesse> im Dokument
"Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Johnson & Johnson. Nachreichungen zur Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. A26-31:
Niraparib/Abirateronacetat (Prostatakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.
[Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1327/#beschluesse> im Dokument
"Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Johnson & Johnson. Niraparib/Abirateron (Akeega); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß
§ 35a SGB V [online]. 2026 [Zugriff: 29.07.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1327/#dossier>.
5. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk.
J Am Stat Assoc 1999; 94(446): 496-509. <https://doi.org/10.1080/01621459.1999.10474144>.
6. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Prostatakarzinom [online]. 2025 [Zugriff:
23.04.2026]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom>.
7. 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>.
8. 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>.

Anhang A Ergebnisse zum Endpunkt symptomatische Progression inklusive der Teilkomponente Tod jeglicher Ursache (Effektschätzer zu den einzelnen Teilkomponenten inklusive Anzahl aller aufgetretenen Ereignisse)

Tabelle 4: Ergebnisse (Morbidität) – 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 Endpunktkategorie Endpunkt	Niraparib/ Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT		Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT		Niraparib/ Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
AMPLITUDE					
Morbidität					
symptomatische Progression inklusive der Teilkomponente Tod jeglicher Ursache ^b	58	n. e. [28,12; n. b.] 24 (41,4)	50	35,5 [25,69; 42,61] 30 (60,0)	0,67 [0,39; 1,15]; 0,143
Auftreten krebsbedingter Morbiditätsereignisse ^c	58	n. e. 1 (1,7)	50	n. e. 5 (10,0)	0,14 [0,02; 1,25]; 0,079
externe Strahlentherapie bei skelettalen oder beckenbezogenen Symptomen ^d	58	n. e. 4 (6,9)	50	n. b. [41,92; n. b.] 8 (16,0)	0,48 [0,14; 1,60]; 0,231
tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriff ^e	58	n. e. 0 (0)	50	n. e. 0 (0)	–
Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebssymptomen ^f	58	n. e. 3 (5,2)	50	n. e. 6 (12,0)	0,31 [0,06; 1,55]; 0,154
Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe ^g	58	n. e. 0 (0)	50	n. e. 3 (6,0)	–
Tod jeglicher Ursache ^h	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]; 0,346
<i>ergänzend: symptomatische Progression ohne Teilkomponente Tod jeglicher Ursacheⁱ</i>	58	<i>n. e. 8 (13,8)</i>	50	<i>n. b. [39,72; n. b.] 18 (36,0)</i>	<i>0,33 [0,14; 0,79]; 0,013</i>

Tabelle 4: Ergebnisse (Morbidität) – 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 Endpunktkategorie Endpunkt	Niraparib/ Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT		Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT		Niraparib/ Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
a. HR, 95 %-KI und p-Wert: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell b. präspezifizierte Operationalisierung mit Datum des Symptoms (UE-Datum), ohne pathologische Fraktur Grad 1; besteht aus den Teilkomponenten Auftreten krebsspezifischer Morbiditätsereignisse, externe Strahlentherapie bei skelettalen oder beckenbezogenen Symptomen, tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriff, Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebsymptomen, Einsatz anderer krebsspezifischer Eingriffe und Tod jeglicher Ursache c. Anzahl qualifizierender Ereignisse in der Teilkomponente Auftreten krebsspezifischer Morbiditätsereignisse: 1 vs. 4 d. Anzahl qualifizierender Ereignisse in der Teilkomponente externe Strahlentherapie bei skelettalen oder beckenbezogenen Symptomen: 4 vs. 7 e. Anzahl qualifizierender Ereignisse in der Teilkomponente tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriff: 0 vs. 0 f. Anzahl qualifizierender Ereignisse in der Teilkomponente Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebsymptomen: 3 vs. 4 g. Anzahl qualifizierender Ereignisse in der Teilkomponente Einsatz anderer krebsspezifischer Eingriffe: 0 vs. 3 h. Anzahl qualifizierender Ereignisse in der Teilkomponente Tod jeglicher Ursache: 16 vs. 12 i. Operationalisierung mit Datum des Symptoms (UE-Datum), ohne pathologische Fraktur Grad 1; besteht aus den Teilkomponenten Auftreten krebsspezifischer Morbiditätsereignisse, externe Strahlentherapie bei skelettalen oder beckenbezogenen Symptomen, tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriff, Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebsymptomen und Einsatz anderer krebsspezifischer Eingriffe 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; UE: unerwünschtes Ereignis					

Anhang B Ergänzend dargestellte Ergebnisse

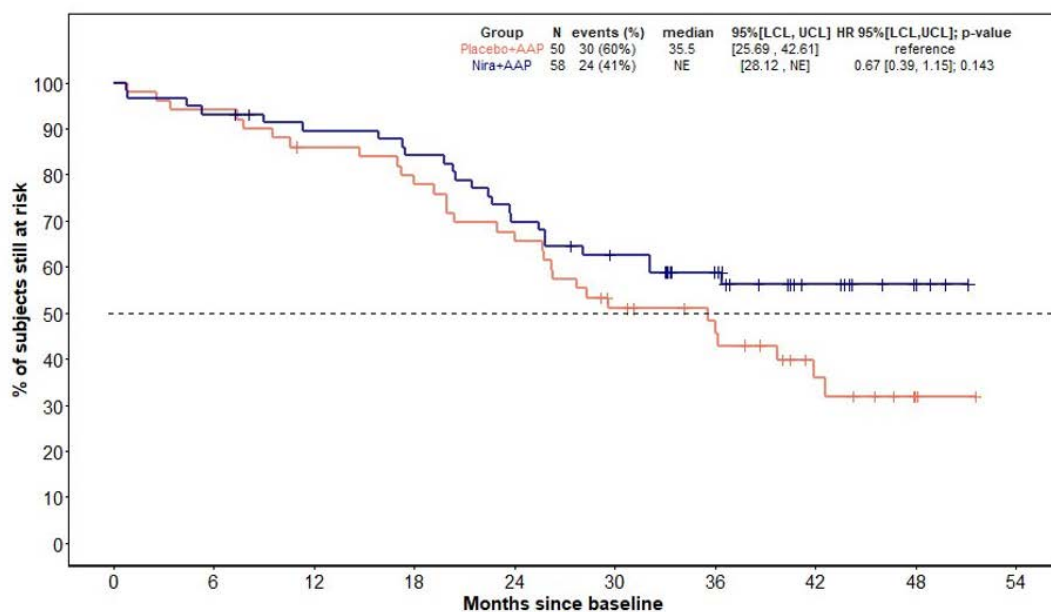
Tabelle 5: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Niraparib/Abirateronacetat + Placebo + Prednison + ADT vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison + ADT, Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC und BRCA1/2-Mutationen (mehrseitige Tabelle)

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] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
AMPLITUDE					
Morbidität					
symptomatische Progression ohne Teilkomponente Tod jeglicher Ursache ^b	58	n. e. 8 (13,8)	50	n. b. [39,72; n. b.] 18 (36,0)	0,33 [0,14; 0,79]; 0,013 ^c
symptomatische Progression inklusive Tod aufgrund von asymptomatischer Progression ^b	58	n. e. 15 (25,9)	50	39,72 [26,32; n. b.] 25 (50,0)	0,48 [0,25; 0,93]; 0,029 ^d
Auftreten krebsbedingter Morbiditätsereignisse ^{e, f}	58	n. e. 1 (1,7)	50	n. e. 5 (10,0)	0,14 [0,02; 1,25]; 0,079
externe Strahlen-therapie bei skelettalen oder beckenbezogenen Symptomen ^{e, g}	58	n. e. 4 (6,9)	50	n. b. [41,92; n. b.] 8 (16,0)	0,48 [0,14; 1,60]; 0,231
tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriff ^{e, h}	58	n. e. 0 (0)	50	n. e. 0 (0)	—
Beginn einer neuen systemischen Krebs- therapie aufgrund von Krebssymptomen ^{e, i}	58	n. e. 3 (5,2)	50	n. e. 6 (12,0)	0,31 [0,06; 1,55]; 0,154
Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe ^{e, j}	58	n. e. 0 (0)	50	n. e. 3 (6,0)	—
Tod aufgrund von asymptomatischer Progression ^k	58	n. e. 7 (12,1)	50	n. b. [42,61; n. b.] 7 (14,0)	0,96 [0,34; 2,74]; 0,937

Tabelle 5: 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 (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] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
a. HR, 95 %-KI und p-Wert: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen					
b. Operationalisierung mit Datum des Symptoms (UE-Datum), ohne pathologische Fraktur Grad 1; bestehend aus den Teilkomponenten Auftreten krebsspezifischer Morbiditätsereignisse, externe Strahlentherapie bei skelettalen oder beckenbezogenen Symptomen, tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriff, Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebsymptomen und Einsatz anderer krebsspezifischer Eingriffe					
c. zusätzliche Analyse mittels stratifiziertem Fine-Gray-Modell [5] unter Berücksichtigung von Tod jeglicher Ursache ohne vorherige symptomatische Progression als konkurrierende Ereignisse: es sind im Interventionsarm vs. Vergleichsarm 16 (27,6 %) vs. 12 (24,0 %) konkurrierende Ereignisse aufgetreten; HR [95%-KI]; p-Wert: 0,30 [0,13; 0,72]; 0,007; Gray-Test: p-Wert: 0,008					
d. zusätzliche Analyse mittels stratifiziertem Fine-Gray-Modell [5] unter Berücksichtigung von Tod jeglicher Ursache ohne vorherige symptomatische Progression, die nicht auf eine Progression der Erkrankung zurückzuführen sind, als konkurrierende Ereignisse: es sind im Interventionsarm vs. Vergleichsarm 9 (15,5 %) vs. 5 (10,0 %) konkurrierende Ereignisse aufgetreten; HR [95%-KI]; p-Wert: 0,44 [0,23; 0,85]; 0,014; Gray-Test: p-Wert: 0,012					
e. Teilkomponente bezieht sich auf beide Operationalisierungen					
f. Anzahl qualifizierender Ereignisse in der Teilkomponente Auftreten krebsspezifischer Morbiditätsereignisse: 1 vs. 4					
g. Anzahl qualifizierender Ereignisse in der Teilkomponente externe Strahlentherapie bei skelettalen oder beckenbezogenen Symptomen: 4 vs. 7					
h. Anzahl qualifizierender Ereignisse in der Teilkomponente tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriff: 0 vs. 0					
i. Anzahl qualifizierender Ereignisse in der Teilkomponente Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebsymptomen: 3 vs. 4					
j. Anzahl qualifizierender Ereignisse in der Teilkomponente Einsatz anderer krebsspezifischer Eingriffe: 0 vs. 3					
k. Anzahl qualifizierender Ereignisse in der Teilkomponente Tod aufgrund von asymptomatischer Progression: 7 vs. 7					
ADT: Androgendeprivationstherapie; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenz- intervall; 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; UE: unerwünschtes Ereignis					

Anhang C Kaplan-Meier-Kurven zum kombinierten Endpunkt symptomatische Progression inklusive Tod jeglicher Ursache der Studie AMPLITUDE



Number at risk	50	47	42	39	33	22	18	9	2	0
Placebo+AAP	58	54	50	47	39	33	24	12	4	0
Niraparib+AAP										
Number (%) censored										
Placebo+AAP	0(0%)	0(0%)	1(2%)	1(2%)	1(2%)	4(8%)	7(14%)	12(24%)	18(36%)	20(40%)
Niraparib+AAP	0(0%)	0(0%)	2(3%)	2(3%)	2(3%)	4(7%)	11(19%)	22(38%)	31(53%)	34(59%)

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den kombinierten Endpunkt symptomatische Progression inkl. Tod jeglicher Ursache in der Studie AMPLITUDE

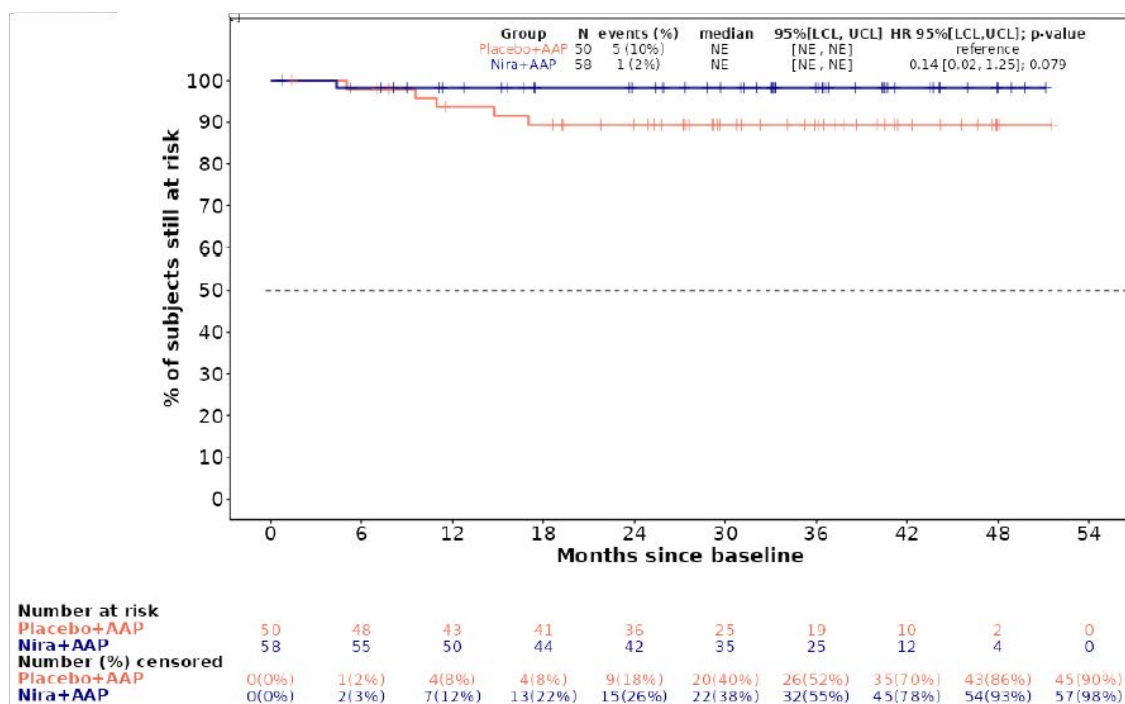


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zur Teilkomponente Auftreten krebisbedingter Morbiditätsereignisse des kombinierten Endpunkts symptomatische Progression inkl. Tod jeglicher Ursache in der Studie AMPLITUDE

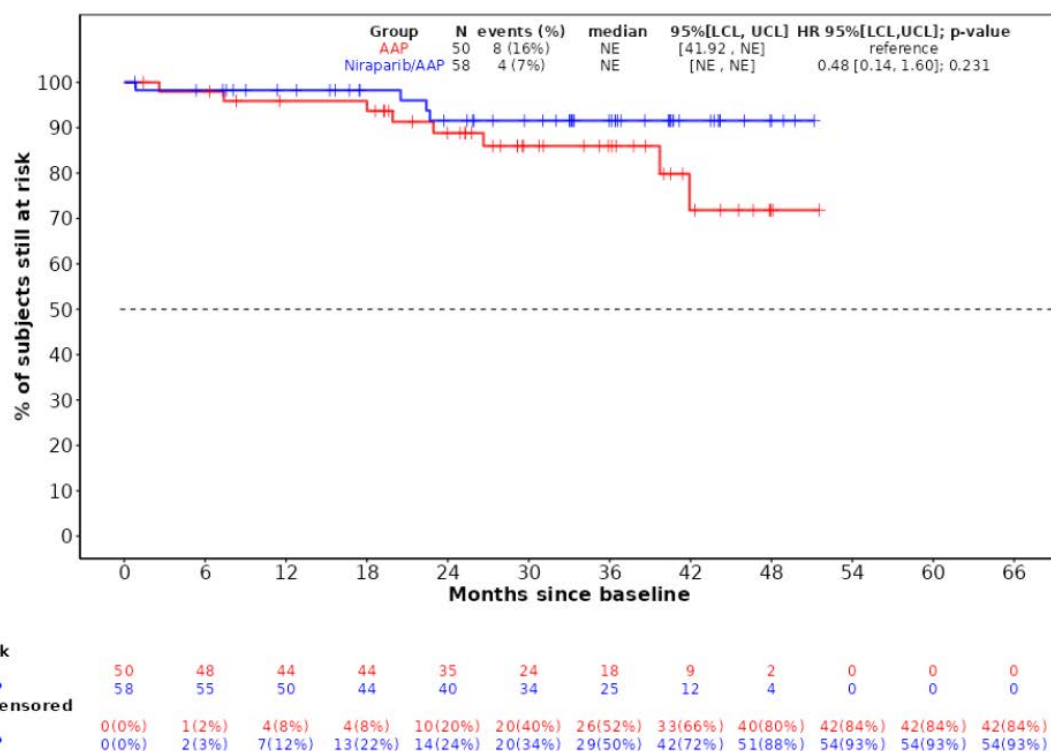


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zur Teilkomponente externe Strahlentherapie bei skelettalen oder beckenbezogenen Symptomen des kombinierten Endpunkts symptomatische Progression inkl. Tod jeglicher Ursache in der Studie AMPLITUDE

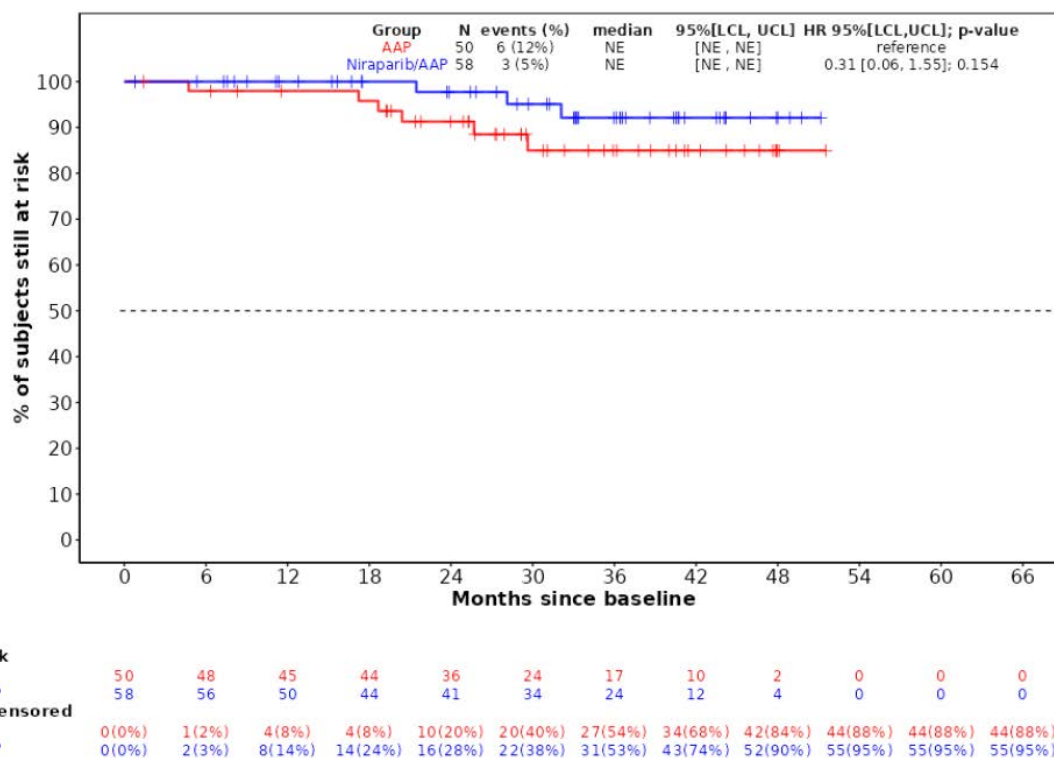
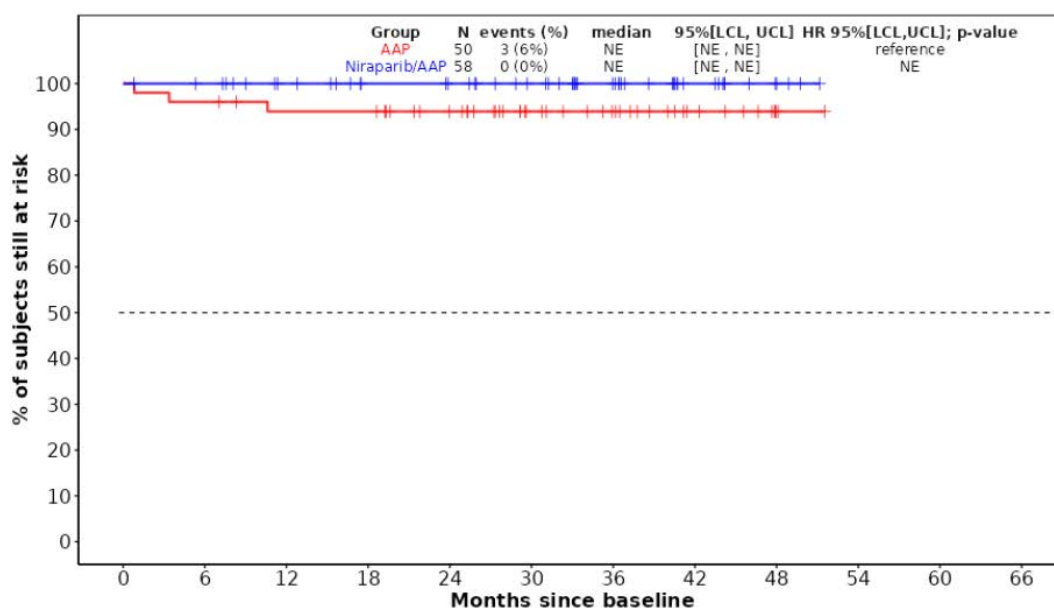


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zur Teilkomponente Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebsymptomen des kombinierten Endpunkts symptomatische Progression inkl. Tod jeglicher Ursache in der Studie AMPLITUDE



Number at risk												
AAP	50	48	45	45	38	26	19	10	2	0	0	0
Niraparib/AAP	58	56	50	44	42	35	25	12	4	0	0	0
Number (%) censored												
AAP	0 (0%)	0 (0%)	2 (4%)	2 (4%)	9 (18%)	21 (42%)	28 (56%)	37 (74%)	45 (90%)	47 (94%)	47 (94%)	47 (94%)
Niraparib/AAP	0 (0%)	2 (3%)	8 (14%)	14 (24%)	16 (28%)	23 (40%)	33 (57%)	46 (79%)	55 (95%)	58 (100%)	58 (100%)	58 (100%)

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zur Teilkomponente Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe des kombinierten Endpunkts symptomatische Progression inkl. Tod jeglicher Ursache in der Studie AMPLITUDE

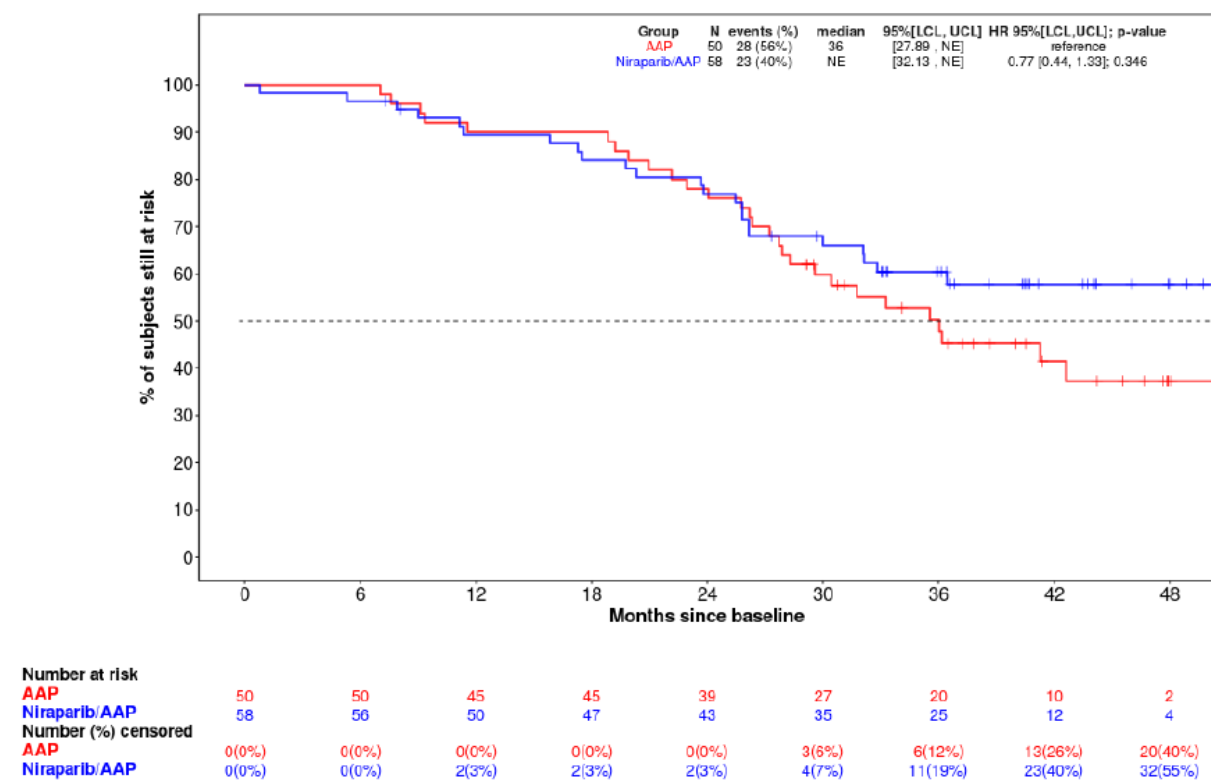


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zur Teilkomponente Tod jeglicher Ursache des kombinierten Endpunkts symptomatische Progression inkl. Tod jeglicher Ursache in der Studie AMPLITUDE

Anhang D Kaplan-Meier-Kurven zu ergänzend dargestellten Endpunkten der Studie AMPLITUDE

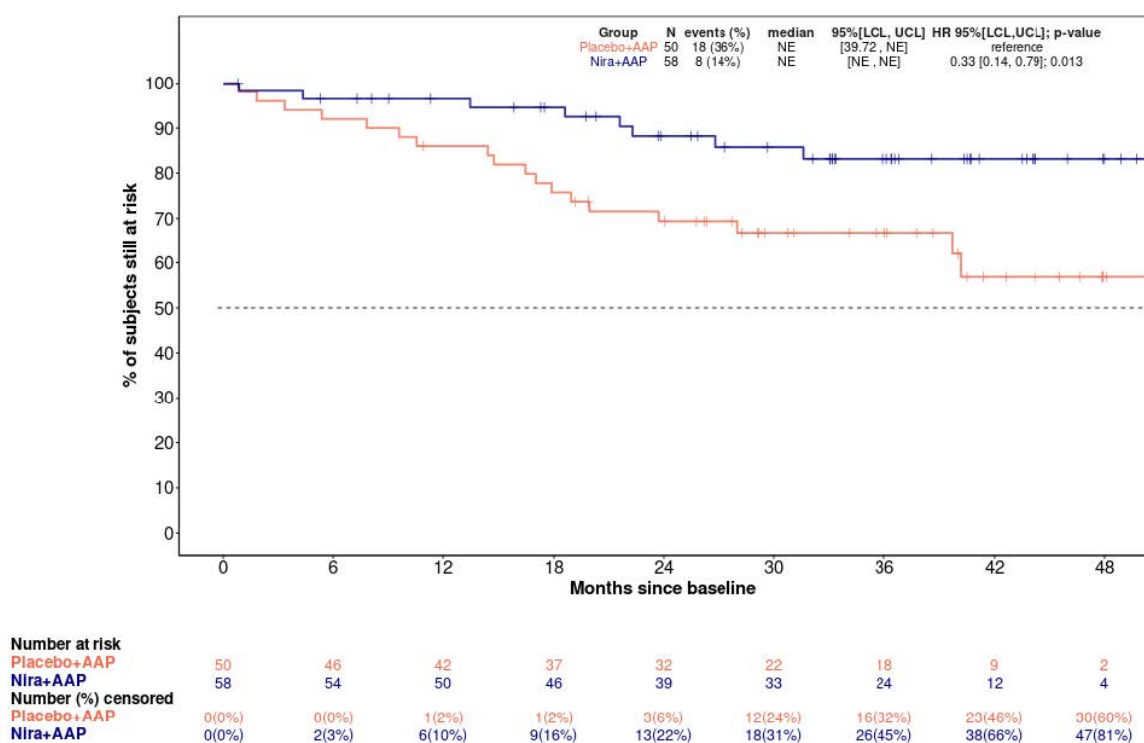


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den kombinierten Endpunkt symptomatische Progression ohne Teilkomponente Tod jeglicher Ursache in der Studie AMPLITUDE (ergänzende Darstellung)

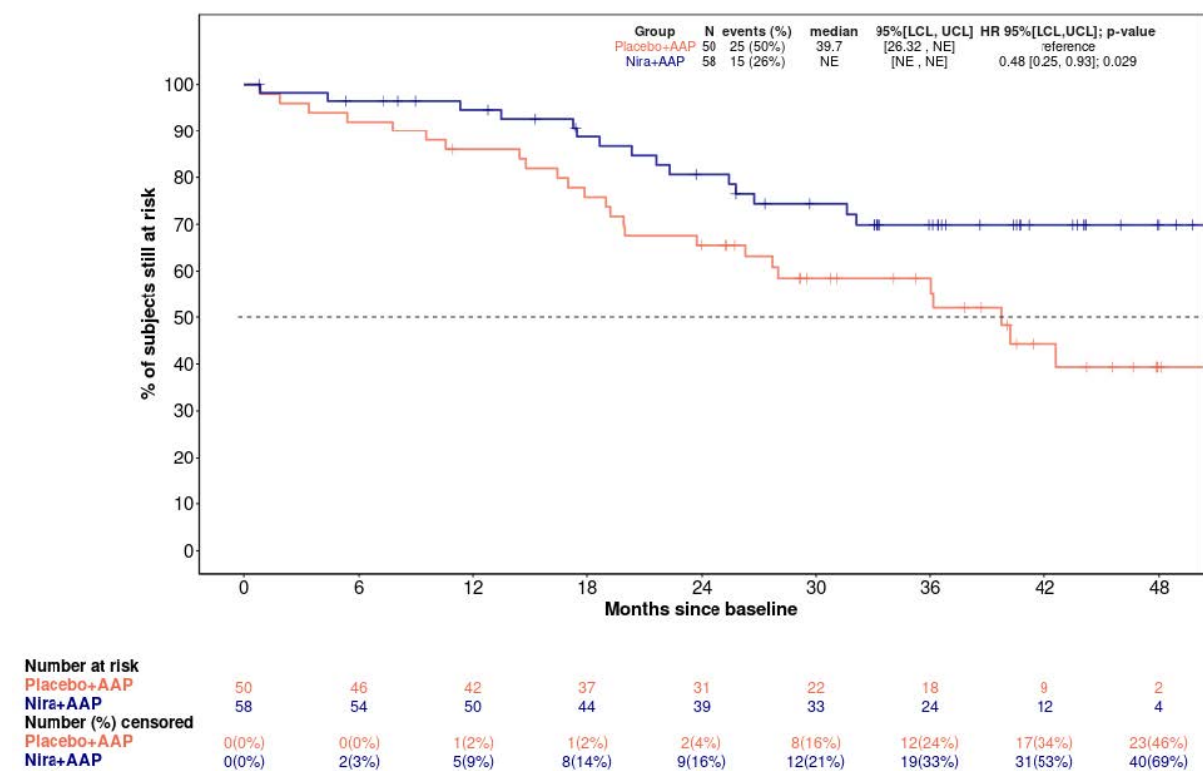


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den kombinierten Endpunkt symptomatische Progression inkl. Tod aufgrund von asymptomatischer Progression in der Studie AMPLITUDE (ergänzende Darstellung)