



# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V):

Niraparib/Abirateronacetat (Prostatakarzinom,  
metastasiert, kastrationsresistent, BRCA1/2-Mutationen,  
Chemotherapie nicht klinisch indiziert, Kombination mit  
Prednis(ol)on)

Vom 2. Mai 2024

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	33
4.	Verfahrensablauf .....	33
5.	Beschluss .....	35
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	48
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren .....</b>	<b>49</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	49
2.	Bewertungsentscheidung.....	49
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....</b>	<b>50</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	51
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	57
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	58
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	58

<b>5.</b>	<b>Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>60</b>
<b>5.1</b>	<b>Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH.....</b>	<b>60</b>
<b>5.2</b>	<b>Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH.....</b>	<b>159</b>
<b>5.3</b>	<b>Stellungnahme des vfa .....</b>	<b>165</b>
<b>5.4</b>	<b>Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA .....</b>	<b>171</b>
<b>5.5</b>	<b>Stellungnahme der MSD Sharp &amp; Dohme GmbH .....</b>	<b>180</b>
<b>5.6</b>	<b>Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ).....</b>	<b>184</b>
<b>5.7</b>	<b>Stellungnahme der AstraZeneca GmbH .....</b>	<b>205</b>
<b>5.8</b>	<b>Stellungnahme DGHO, DGU .....</b>	<b>210</b>
	<b>Anlagen.....</b>	<b>240</b>
<b>1.</b>	<b>Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....</b>	<b>240</b>
<b>2.</b>	<b>Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>254</b>

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen der Wirkstoffe Niraparib/Abirateronacetat am 15. November 2023 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 7. November 2023 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Februar 2024 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Niraparib/Abirateronacetat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt

werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung) getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Niraparib/Abirateronacetat nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Niraparib/Abirateronacetat (Akeega) gemäß Fachinformation**

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

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 02.05.2024):**

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon:

- 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*

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist)

*oder*

- Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon

b) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist),
- 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 neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist)

unter Berücksichtigung der Vortherapie(n).

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz

4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit den Wirkstoffen Bicalutamid, Cyproteronacetat, Flutamid, Degarelix, Buserelin, Goserelin, Leuprorelin, Triptorelin, Enzalutamid, Abirateronacetat, Radium-223-dichlorid, Olaparib, Talazoparib und (177Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich eine Strahlentherapie in Betracht. Die Strahlentherapie stellt dabei eine patientenindividuelle, für alle Patienten potenziell mögliche Therapieoption dar und dient hauptsächlich der palliativen Symptomkontrolle, weshalb sie nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen wurde. Der Einsatz der Strahlentherapie als mögliche zusätzliche Therapieoption bleibt hiervon unberührt.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:
  - Olaparib (Kombinationstherapie), Beschluss vom 06.07.2023
  - (177Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan, Beschluss vom 06.07.2023
  - Olaparib (Monotherapie), Beschluss vom 03.06.2021
  - Radium-223-dichlorid, Beschluss vom 17.10.2019
  - Enzalutamid, Beschluss vom 18.06.2015
  - Sipuleucel-T, Beschluss vom 19.03.2015 (EU-Zulassung zurückgezogen)
  - Enzalutamid, Beschluss vom 20.02.2014
  - Abirateronacetat, Beschluss vom 04.07.2013
  - Abirateronacetat, Beschluss vom 29.03.2012
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Vor dem Hintergrund, dass die Patienten mit Niraparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon behandelt werden, wird bei der

Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen, dass die individuelle therapeutische Entscheidung in der Zielpopulation gegen eine alleinige Fortführung der konventionellen Androgendeprivation („abwartendes Vorgehen“) getroffen worden ist. Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (ADT) wird daher im vorliegenden Fall nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet. Es wird jedoch 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.

Weiterhin adressiert das vorliegende Anwendungsgebiet die Behandlung von Patienten mit einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) unabhängig davon, ob die Patienten bereits eine vorherige Behandlung des mCRPC erhalten haben. Daher wird es vom G-BA für sachgerecht erachtet, das Anwendungsgebiet für die Fragestellung der Nutzenbewertung in Patienten ohne eine vorherige Behandlung des mCRPC (Patientengruppe a)) und solche nach einer vorherigen Behandlung des mCRPC (Patientengruppe b)) zu unterteilen.

Das vorliegende Anwendungsgebiet stellt zudem auf Patienten ab, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. Die Behandlungsfähigkeit für eine Chemotherapie ist keine eindeutig definierte Variable bzw. lässt sich die Indikation für eine Chemotherapie nicht eindeutig definieren. Entsprechend des zugelassenen Anwendungsgebietes ist die individuelle therapeutische Entscheidung zum Zeitpunkt der Therapie mit Niraparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon in der Zielpopulation gegen eine Chemotherapie getroffen worden. Eine Chemotherapie wird daher im vorliegenden Fall nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

*a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben*

In den Leitlinien werden für die initiale Therapie des mCRPC übereinstimmend die Wirkstoffe Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid und Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon empfohlen. Eine Chemotherapie mit Docetaxel kommt aus dem zuvor genannten Grund jedoch nicht in Betracht. Die Wirkstoffe Abirateronacetat (in Kombination mit Prednison oder Prednisolon) und Enzalutamid sind bei Patienten ohne vorherige Behandlung mit Docetaxel explizit für die Anwendung bei einem asymptomatischen oder mild symptomatischen Verlauf zugelassen.

In den jeweiligen Nutzenbewertungen konnte sowohl für Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon mit Beschluss vom 04.07.2013 als auch für Enzalutamid mit Beschluss vom 18.06.2015 jeweils ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber dem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation festgestellt werden.

Das vorliegende Anwendungsgebiet von Niraparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon umfasst jedoch auch Patienten mit symptomatischem Verlauf der Erkrankung. In Leitlinien werden Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon und Enzalutamid dabei jedoch unabhängig davon empfohlen, ob ein asymptomatischer bzw. mild symptomatischer oder symptomatischer Verlauf vorliegt.

Mit Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon steht zudem eine weitere, noch relativ neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung. Die Zulassung besteht für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. In der Nutzenbewertung (Beschluss vom 06.07.2023) konnte für Erwachsene mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben und die eine BRCA-Mutation aufweisen, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon festgestellt werden. Für Erwachsene mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben und die keine BRCA-Mutation aufweisen (BRCA-Wildtyp), konnte hingegen kein Zusatznutzen festgestellt werden. Diese Population ist für die vorliegende Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie allerdings nicht von Relevanz, da das zugelassene Anwendungsgebiet von Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon auf Patienten mit BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch) eingeschränkt ist.

Insgesamt lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon und von Enzalutamid bei symptomatischen Patienten gegenüber den im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln, insbesondere gegenüber Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon, nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse regelhaft vorzuziehen wäre. Die Voraussetzungen, gemäß § 6 Absatz 2 S. 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon und von Enzalutamid als zweckmäßige Vergleichstherapie für symptomatische Patienten zu bestimmen, liegen damit nicht vor.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird zudem berücksichtigt, dass die Patienten bereits eine Vortherapie mit Docetaxel oder einer neuartigen hormonellen Substanz (NHA) in früheren Krankheitsstadien erhalten haben können. Diesbezüglich sind Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon sowie Enzalutamid auch für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist, zugelassen. Für dieses Anwendungsgebiet konnte für Abirateronacetat mit Beschluss vom 29.03.2012 sowie für Enzalutamid mit Beschluss vom 20.02.2014 für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt werden.

Für Patienten, die bereits eine Vortherapie mittels NHA erhalten haben, steht mit Olaparib als Monotherapie eine weitere von Leitlinien empfohlene Therapieoption zur Verfügung. Die Zulassung besteht für Patienten mit BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch). In der Nutzenbewertung konnte für Olaparib ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer patientenindividuellen Therapie festgestellt werden (Beschluss vom 03.06.2021).

Bei dem Wirkstoff Talazoparib handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 05.01.2024). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Talazoparib für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

In der Gesamtschau legt der G-BA daher Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid, Olaparib als Monotherapie oder Olaparib in



Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon unter Berücksichtigung der dargelegten Zulassungen als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne 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.

*b) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben*

Für erwachsene Patienten mit mCRPC, die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben, wird gemäß den vorliegenden Leitlinien insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) eine weitere zielgerichtete Behandlung empfohlen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird in diesem Zusammenhang 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. In den Leitlinien liegen zwar keine Empfehlungen für eine Standardtherapiesequenz vor, allerdings wird vornehmlich für einen Therapiestrategiewechsel unter Berücksichtigung eines alternativen Wirkmechanismus plädiert. Die Therapieentscheidung erfolgt somit insbesondere anhand der patientenindividuell zu berücksichtigenden Vortherapie(n).

Diesbezüglich ist Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist, zugelassen. Für dieses Anwendungsgebiet konnte mit Beschluss vom 29.03.2012 für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt werden; für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind grundsätzlich aber noch für eine Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen, gilt der Zusatznutzen als nicht belegt, da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind. Auch Enzalutamid ist zudem zugelassen zur Behandlung von Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet. In der zugehörigen Nutzenbewertung konnte mit Beschluss vom 20.02.2014 ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt werden.

Für Patienten, die bereits eine Vortherapie mittels NHA erhalten haben, steht zudem mit Olaparib als Monotherapie eine weitere von Leitlinien empfohlene Therapieoption zur Verfügung. Die Zulassung besteht für Patienten mit BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch). In der Nutzenbewertung konnte für Olaparib (als Monotherapie) ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer patientenindividuellen Therapie festgestellt werden (Beschluss vom 03.06.2021).

Für Patienten, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind, steht mit Cabazitaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon eine weitere zugelassene und von Leitlinien für diese Behandlungssituation empfohlene Therapieoption zur Verfügung. Weiterhin ist Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom zugelassen und wird von Leitlinien ebenfalls empfohlen. Die Chemotherapien mit Docetaxel oder Cabazitaxel werden unter

Berücksichtigung des vorliegenden Anwendungsgebiets allerdings nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

Für die ebenfalls zugelassene Kombination aus Olaparib, Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon konnte mit Beschluss vom 06.07.2023 für Erwachsene mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben, kein Zusatznutzen gegenüber einer patientenindividuellen Therapie festgestellt werden. Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon kommt daher vorliegend nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben, in Betracht.

Weiterhin steht mit (177)Lutetiumvipivotidtetraaxetan eine weitere zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung. Die Zulassung besteht in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT) mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-(AR-)Signalwegs zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit progredientem Prostata-spezifischen-Membranantigen-(PSMA-) positivem mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden. In der Nutzenbewertung konnte für Erwachsene mit einem PSMA-positivem mCRPC nach vorheriger Behandlung mit ARDT (androgen receptor-directed therapy) und einer taxanhaltigen Chemotherapie, für die Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid oder Best-Supportive-Care die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt werden. Für Erwachsene mit einem PSMA-positivem mCRPC nach vorheriger Behandlung mit ARDT und einer taxanhaltigen Chemotherapie, für die Cabazitaxel oder Olaparib (als Monotherapie) die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, konnte hingegen kein Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 06.07.2023).

Der therapeutische Stellenwert von (177)Lutetiumvipivotidtetraaxetan für Patienten mit BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch) kann im Gesamtbild der vorliegenden Evidenz derzeit nicht abschließend beurteilt werden. (177)Lutetiumvipivotidtetraaxetan wird für den vorliegenden Beschluss für Patientengruppe b) nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Bei dem Wirkstoff Talazoparib handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 05.01.2024). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Talazoparib für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

In der Gesamtschau legt der G-BA daher für Patienten mit mCRPC, die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben, eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid und Olaparib als Monotherapie unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung der dargelegten Zulassungen als zweckmäßige Vergleichstherapie fest.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Niraparib/Abirateronacetat wie folgt bewertet:

a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie MAGNITUDE vorgelegt, in der Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon gegenüber Placebo in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon verglichen wurde. Patienten ohne vorangegangene bilaterale Orchiectomie sollten zusätzlich zur Studienmedikation eine bestehende medikamentöse Androgendeprivationstherapie (ADT) fortsetzen.

In die Studie wurden erwachsene Männer mit mCRPC und einem ECOG-PS von 0 oder 1 sowie einem asymptomatischen oder mild symptomatischen Zustand (erhoben über den Brief Pain Inventory-Short Form [BPI-SF] Item 3 [stärkster Schmerz]  $\leq 3$  zu Baseline) eingeschlossen, die eine Krankheitsprogression bei bestehender ADT durch medikamentöse oder chirurgische Kastration aufwiesen und im Stadium des mCRPC noch keine vorherige Therapie bekommen hatten.

Die Studie MAGNITUDE war in 3 Kohorten in Abhängigkeit vom Vorliegen bzw. Nicht-Vorliegen von HRR-Mutationen unterteilt. Von den 3 Kohorten ist lediglich Kohorte 1 für die Nutzenbewertung relevant, da in Kohorte 2 ausschließlich Patienten ohne HRR-Mutation eingeschlossen wurden und es sich bei Kohorte 3 um eine 1-armige Kohorte zur Evaluierung der fixen Kombination von Niraparib/Abirateronacetat handelt. Die in Kohorte 1 eingesetzte freie Kombination von Niraparib und Abirateronacetat wird von der EMA als bioäquivalent zur zugelassenen fixen Kombination der Wirkstoffe eingeschätzt. Die Zulassung von Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon umfasst aus der Gruppe der Patienten mit HRR-Mutationen ausschließlich diejenigen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch).

Innerhalb der Kohorte 1 wurden insgesamt 423 Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (Interventionsarm; N = 212) oder Placebo in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (Kontrollarm; N = 211) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie (ja / nein), vorheriger Androgenrezeptor (AR)-gerichteter Therapie (ja / nein), Brückentherapie mit Abirateronacetat + P im mCRPC-Stadium (ja / nein) und vorliegender Genmutation (BRCA1 oder BRCA2 / alle anderen HRR-Mutationen).

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur Krankheitsprogression, definiert durch einen ansteigenden PSA-Wert mit radiologischer Bestätigung oder durch ein klinisches Fortschreiten, bis zu einer nicht akzeptablen Toxizität, der Rücknahme der Einverständniserklärung durch den Patienten, Lost to Follow-up oder bis zur Beendigung der Studie.

Der primäre Endpunkt der Studie MAGNITUDE ist das radiographisch bestätigte progressionsfreie Überleben (rPFS). Patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben. Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen des finalen Datenschnitts vom 15. Mai 2023.

*Einschränkung der Studienpopulation bezüglich Indikation für Chemotherapie*

Niraparib/Abirateronacetat ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zugelassen für Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch

indiziert ist. Eine fehlende Indikation für eine Chemotherapie war in der Studie MAGNITUDE jedoch kein explizites Einschlusskriterium. Es war lediglich vorgegeben, dass nur asymptomatische oder mildsymptomatische Patienten, operationalisiert als BPI-SF Item 3 Score zu Baseline  $\leq 3$ , eingeschlossen werden (wenn auch 5 % der Patienten im Kontrollarm der relevanten Teilpopulation zu Baseline einen Wert  $> 3$  aufwiesen).

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Analysen zu einer Teilpopulation der Patienten mit BRCA1/2-Mutation der Kohorte 1 der Studie MAGNITUDE vor, für die nach seiner Ansicht eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert war. Für den Zuschnitt dieser Teilpopulation definiert er, einer Kritik der EMA, ob insbesondere für die Gruppe der symptomatischen Patienten und/oder mit viszerale Metastasen, die keine vorherige Chemotherapie im mHSPC erhalten haben, eine Chemotherapie die bessere Therapieoption auf der Vergleichsseite darstellen könnte als Abirateronacetat, folgend, zwei Kriterien:

- Patienten ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie, die mild- bzw. asymptomatisch sind (gemessen anhand des BPI-SF Item 3) und keine viszerale Metastasen haben (geringe Krankheitslast) und
- Patienten mit vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie (unabhängig von der Symptomatik oder Krankheitslast).

Gemäß den Angaben zur Vortherapien der Patienten stellte die vorherige taxanhaltige Chemotherapie für alle Patienten eine Therapie mit Docetaxel dar. In der entsprechend zugeschnittenen Teilpopulation verbleiben 92 Patienten im Interventionsarm und 88 Patienten im Kontrollarm.

Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers wird insgesamt als sachgerecht erachtet. Eine Unsicherheit verbleibt jedoch insofern, als dass unklar bleibt, ob für die Patienten mit vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie gegebenenfalls eine weitere Chemotherapie klinisch indiziert gewesen wäre (insbesondere mit Cabazitaxel). Detaillierte Angaben, weswegen für die Patienten mit einer vorherigen taxanbasierten Chemotherapie eine weitere taxanbasierte Chemotherapie (insbesondere Cabazitaxel) nicht geeignet war, liegen nicht vor.

#### *Brückentherapie mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon*

In die Studie MAGNITUDE wurden erwachsene Patienten mit mCRPC eingeschlossen, die noch keine Behandlung für dieses Stadium erhalten hatten. Hiervon ausgenommen war eine Behandlung von bis zu 4 Monaten vor Randomisierung mit Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zulässig. Der pharmazeutische Unternehmer begründet diese Ausnahme damit, dass in diesem Zeitraum auf die HRR-Mutationen getestet wurde, wobei ein Teil der Patienten jedoch aufgrund eines aggressiveren Verlaufs der Erkrankung eine schnelle Initiierung einer neuen Therapie zur Erkrankungskontrolle benötigt hätte. In der relevanten Teilpopulation erhielten 25 % der Patienten im Interventionsarm und 20 % der Patienten im Vergleichsarm eine Brückentherapie. Angaben dazu, wie lange die Patienten auf die Ergebnisse der HRR-Mutationstestung tatsächlich warten mussten, liegen nicht vor.

Insgesamt wird der eingeräumte Zeitraum von bis zu 4 Monaten bis zum Vorliegen der Ergebnisse der HRR-Testung als unverhältnismäßig lang eingeschätzt. Aus der potentiell langen Dauer der Testung ergibt sich eine Unsicherheit bezüglich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.

#### *Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Der pharmazeutische Unternehmer wählt aus den Alternativen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon. Dieser Komparator ist nur für Patienten zweckmäßig, deren Erkrankung während oder nach einer docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist bzw. nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist.

Aufgrund des Zuschnitts der relevanten Teilpopulation wird davon ausgegangen, dass diese beiden Merkmale adäquat berücksichtigt sind. Bei der Vortherapie mit einer taxanhaltigen Chemotherapie handelt es sich in der relevanten Teilpopulation der Studie MAGNITUDE ausschließlich um eine Vorbehandlung mit Docetaxel.

#### *Adäquate Behandlung von Knochenmetastasen*

Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird eine adäquate Begleitbehandlung von Knochenmetastasen vorausgesetzt (z. B. Einsatz von Bisphosphonaten, Denosumab, Bestrahlung). Gemäß Studienprotokoll der Studie MAGNITUDE war eine Radiotherapie bis Protokollversion 2 jedoch nicht erlaubt. Danach war eine palliative Radiotherapie zwar erlaubt, jedoch nur in Einzelfällen in Absprache mit dem Sponsor. Es bleibt auch unter Berücksichtigung des Stellungnahmeverfahrens unklar ob bzw. bei wie vielen Patienten diese Einschränkung dazu geführt hat, dass Knochenmetastasen ggf. nicht adäquat behandelt wurden. Andere Begleitbehandlungen von Knochenmetastasen (z. B. Bisphosphonate und Denosumab) waren hingegen nicht eingeschränkt.

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

##### Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der bewertungsrelevanten Teilpopulation der Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert war, ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon im Vergleich zum Kontrollarm. Das Ausmaß des erzielten Vorteils im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

In den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „vorherige taxanhaltige Chemotherapie“ (ja vs. nein;  $p = 0,029$ ). Für Patienten ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon. Für Patienten mit vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die vorliegende Effektmodifikation basiert allerdings auf vergleichsweise geringen Patientenzahlen in den Subgruppen. Gemäß den Stellungnahmen der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren ist zudem keine biologische Rationale für diese Effektmodifikation erkennbar.

In der Gesamtbetrachtung wird die Effektmodifikation durch das Merkmal „vorherige taxanhaltige Chemotherapie“ als nicht hinreichend angesehen, um entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten.

##### Morbidität

#### *radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)*

Das rPFS war in der Studie MAGNITUDE operationalisiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum der radiologischen Progression oder bis zum Tod, je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat.

Für das rPFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon.

Bei dem Endpunkt rPFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunkt-komponente „Mortalität“ wurde in der Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den PCWG3-Kriterien oder den RECIST Version 1.1-Kriterien).

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes rPFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

### *Symptomatische Progression*

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden sich in einer palliativen Therapiesituation. Der Symptomenkontrolle und dem Erhalt der Lebensqualität kommen daher besondere Bedeutung zu. Eine symptomatische Progression wird daher grundsätzlich als patientenrelevantes Ereignis erachtet.

Der Endpunkt Symptomatische Progression war in der Studie MAGNITUDE definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Dokumentation eines der folgenden Ereignisse:

- krebsbedingte Morbiditätsereignisse (zum Beispiel: Frakturen [symptomatisch und / oder pathologisch], Rückenmarkskompression, Ereignisse einer Harnwegsobstruktion)
- Einsatz einer externen Strahlentherapie bei skelettalen Ereignissen
- Notwendigkeit eines tumorbedingten orthopädischen Eingriffs
- Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen
- Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe (z. B. Einsetzen einer Nephrostomie, Einsetzen eines Blasenkatheters, externe Strahlentherapie oder eine Operation bei Tumorsymptomen, die nicht das Skelett betreffen).

Die im Dossier vorgelegten Auswertungen zu diesem Endpunkt wurden vom IQWiG in der Dossierbewertung als nicht geeignet angesehen, insbesondere da unklar blieb, welche Ereignisse als symptomatisch definiert wurden und welche Ereignisse tatsächlich in den kombinierten Endpunkt eingingen, 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 aufgenommen wurde und entsprechend davon ausgegangen werden musste, dass im 1. Jahr nach Rekrutierung diese Endpunktkomponente nicht erfasst wurde.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Daten und Auswertungen für den Endpunkt symptomatische Progression zu den adressierten Kritikpunkten vorgelegt.

Anhand der mit der Stellungnahme eingereichten Auflistung der in den Endpunkt eingehenden Kategorien bleibt allerdings weiterhin unklar, welche Ereignisse tatsächlich erfasst wurden. Dies wäre jedoch insbesondere für Beurteilung der Patientenrelevanz der Komponenten „krebsbedingte Morbiditätsereignisse“ und „Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe“ relevant.

Für die Komponente „krebsbedingte Morbiditätsereignisse“ legt der pharmazeutische Unternehmer zudem Angaben dazu vor, wie sich die Ereignisse auf die Kategorien Rückenmarkskompression, Frakturen (symptomatisch und/oder pathologisch), Harnwegsobstruktion, andere Harnwegssymptome und akute Nierenschädigung verteilen. Der pharmazeutische Unternehmer adressiert zudem die Unsicherheit, inwieweit sich für alle Ereignisse eine Patientenrelevanz bzw. eine Vergleichbarkeit der Schwere der Ereignisse unmittelbar ergibt, mit einer Sensitivitätsanalyse, bei der in dieser Komponente lediglich die Ereignisse Rückenmarkskompression oder Frakturen (symptomatisch und/oder pathologisch) Berücksichtigung finden. Alle Ereignisse, die unter Harnwegsobstruktion, andere Harnwegssymptome oder akute Nierenschädigung erfasst wurden, bleiben in dieser Sensitivitätsanalyse unberücksichtigt. Für die Komponente „Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe“ liegen keine weiteren Informationen vor.

Der pharmazeutische Unternehmer führt in der Stellungnahme darüber hinaus 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 im vorliegenden Fall ohne Konsequenz.

Für die Komponente „Einsatz einer externen Strahlentherapie bei skelettalen Ereignissen“ bleibt weiterhin unklar, ob eine palliative Strahlentherapie im gesamten Studienverlauf uneingeschränkt möglich war.

Trotz der weiterhin bestehenden Limitationen kann der Endpunkt in der Gesamtschau unter Berücksichtigung der Sensitivitätsanalyse für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Es verbleiben jedoch Unsicherheiten dahingehend, welche Ereignisse in der Komponente „andere krebsbedingte Eingriffe“ erfasst wurden. Zudem wird die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte Operationalisierung (retrospektive Erfassung einer Intervention aufgrund einer Symptomatik) als unzureichend angesehen, um die Ereignisse der symptomatischen Progression hinreichend sensitiv zu erfassen.

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

In der Studie MAGNITUDE wurden Daten zu Schmerzen patientenberichtet über den Brief Pain Inventory - Short form Fragebogen (BPI-SF) erhoben und dazu mehrere Operationalisierungen vorgelegt.

#### *Stärkster Schmerz*

Für den Endpunkt stärkster Schmerz, erhoben anhand des Item 3 des BPI-SF, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

#### *Beeinträchtigung durch Schmerz*

Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz, erhoben anhand der Items 9a-g des BPI-SF, zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

#### *Schmerzintensität*

Weiterhin liegen für die Schmerzintensität Auswertungen des BPI-SF zu den Items 3-6 vor. Um jedoch eine Doppelzählung zu vermeiden werden nur der stärkste Schmerz und die Beeinträchtigung durch Schmerz für die Bewertung herangezogen. Die Ergebnisse zur durchschnittlichen Schmerzintensität werden nur ergänzend dargestellt.

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)*

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der EQ-5D VAS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Insgesamt liegt in der Endpunktkategorie Morbidität ein Zusatznutzen für Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon gegenüber Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon vor, der sich aus dem Vorteil beim Endpunkt symptomatische Progression ergibt. Das Ausmaß dieses Vorteils ist aufgrund verbleibender Unsicherheiten bezüglich der Operationalisierung des Endpunkts nicht abschließend beurteilbar. Hinsichtlich der patientenberichteten Symptomatik, erhoben mittels der Messinstrumente BPI-SF und EQ-5D VAS, zeigen sich keine bewertungsrelevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

#### Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie MAGNITUDE mittels des Instruments FACT-P erhoben.

Der FACT-P setzt sich aus dem tumorerkrankungsübergreifenden Fragebogen (FACT-G) sowie einer prostatakarzinomspezifischen Subskala (PCS) zusammen. Der FACT-G besteht wiederum

aus den vier Subskalen körperliches Wohlbefinden, soziales/familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden und funktionales Wohlbefinden. In die Bewertung des Zusatznutzens fließt ausschließlich der Gesamtscore des FACT-P ein, da dieser die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten umfassend betrachtet. Die einzelnen Subskalen des FACT-P werden nur ergänzend dargestellt.

Es zeigt sich für den Gesamtscore des FACT-P kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### Nebenwirkungen

#### *Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt*

Nahezu alle Patienten in der Studie MAGNITUDE haben ein unerwünschtes Ereignis erfahren. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt UE gesamt werden nur ergänzend dargestellt.

#### *Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ), Therapieabbrüche aufgrund von UE*

Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Therapieabbrüche aufgrund von UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

#### *Spezifische UE*

Im Detail zeigt sich im Bereich der spezifischen UE ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon bezüglich des Endpunkts Anämie (schwere UE).

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zu Erwachsenen mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben, liegen aus der Studie MAGNITUDE Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon gegenüber Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon.

In den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine Effektmodifikation bezüglich des Merkmals „vorherige taxanhaltige Chemotherapie“. Der G-BA kommt in seiner Beurteilung dieser Subgruppenanalyse zu dem Ergebnis, dass die Interpretation dieser Effektmodifikation mit relevanten Unsicherheiten behaftet ist. Von einer getrennten Bewertung des Zusatznutzens nach vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie wird abgesehen.

Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon bewirkt im Vergleich zu Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, die im Ausmaß als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich ein Vorteil für Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon beim Endpunkt symptomatische Progression. Hinsichtlich der patientenberichteten Symptomatik, erhoben mittels der Messinstrumente BPI-SF und EQ-5D VAS, zeigen sich keine bewertungsrelevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.



Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich weder positive noch negative Effekte einer Behandlung mit Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon.

Bei den Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigt sich allein bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen ein Nachteil beim Endpunkt Anämie (schwere UE).

Im Ergebnis stellt der G-BA für Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung Erwachsener mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben, einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon fest.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase III-Studie MAGNITUDE. Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Bezüglich des Endpunkts Gesamtüberleben ergeben sich Unsicherheiten aufgrund der vorliegenden Effektmodifikation durch das Merkmal „vorherige taxanhaltige Chemotherapie“.

Endpunktübergreifende Limitationen ergeben sich aus der in der Studie erlaubten Brückentherapie mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon und der Länge des dafür eingeräumten Zeitraums von bis zu 4 Monaten bis zum Vorliegen der Ergebnisse der HRR-Testung. Aus der potentiell unverhältnismäßig langen Dauer der Testung ergibt sich eine Unsicherheit bezüglich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Aussagesicherheit wird auf Grundlage der vorliegenden Nachweise somit in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

#### b) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Behandlung Erwachsener mit vorbehandeltem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Akeega mit der fixen Wirkstoffkombination Niraparib/Abirateronacetat. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

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

In diesem Anwendungsgebiet wurde der Fragestellung für die Nutzenbewertung zwei Patientengruppen zugrunde gelegt. Diese unterscheiden sich darin, ob die Patienten eine vorherige Therapie oder keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben:

a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

und

b) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

#### Zu Patientengruppe a)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid, Olaparib als Monotherapie oder Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon jeweils entsprechend des Zulassungsstatus.

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase III-Studie MAGNITUDE vorgelegt, in der Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon gegenüber Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon verglichen wurde.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein deutlicher Vorteil von Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon.

In den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine Effektmodifikation bezüglich des Merkmals „vorherige taxanhaltige Chemotherapie“. Der G-BA kommt in seiner Beurteilung dieser Subgruppenanalyse zu dem Ergebnis, dass die Interpretation dieser Effektmodifikation mit relevanten Unsicherheiten behaftet ist. Von einer getrennten Bewertung des Zusatznutzens nach vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie wird abgesehen.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich ein Vorteil für Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon beim Endpunkt symptomatische Progression. Hinsichtlich der patientenberichteten Symptomatik, erhoben mittels der Messinstrumente BPI-SF und EQ-5D VAS, zeigen sich keine bewertungsrelevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und den Nebenwirkungen zeigen sich jeweils keine bewertungsrelevanten Unterschiede.

In der Gesamtschau stellt der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.

Unsicherheiten verbleiben insbesondere infolge einer Effektmodifikation beim Endpunkt Gesamtüberleben. Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

#### Zu Patientengruppe b)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst eine patientenindividuelle Auswahl von Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid und Olaparib als Monotherapie jeweils entsprechend des Zulassungsstatus und unter Berücksichtigung der Vortherapie(n).

Zu dieser Patientengruppe liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

## **2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgenommene Herleitung der Patientenzahlen ist rechnerisch nachvollziehbar. Die Angaben sind jedoch mit erheblicher Unsicherheit behaftet.

Die Berechnung basiert maßgeblich auf einer Analyse von Daten bzw. der Entnahme von Anteilswerten aus dem Register „UroCloud“ aus dem Jahr 2022. Insbesondere aufgrund der hohen Anzahl nicht mehr aktiv dokumentierter Patienten im Register ist von einer Unterschätzung auszugehen. Weiterhin ist insbesondere auch die Übertragbarkeit des aus dem UroCloud Registers entnommenen Anteilswertes für das metastasierte Prostatakarzinom auf die 10-Jahres-Prävalenz mit Unsicherheiten verbunden, da sich die Ermittlung der Patienten mit Prostatakarzinom in der Ausgangspopulation der Registeranalyse von der in der 10-Jahres-Prävalenz unterscheidet.

Um angesichts dieser Unsicherheiten eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der zuletzt getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im gegenständlichen Anwendungsgebiet zu ermöglichen, werden für den vorliegenden Beschluss die Angaben aus dem Beschluss zu Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon vom 6.7.2023, unter Berücksichtigung einer Spanne von 11 % bis 18 % für den Anteil der Patienten mit BRCA1/2-Mutationen sowie eines Werts von 88,1 % für den Anteil der GKV-Versicherten, zu Grunde gelegt. Dabei handelt es sich um die Angabe der Patientenzahlen für die Patientengruppen a) und b) zusammen. Die Patientenzahlen für die Patientengruppen a) und b) können hingegen nicht separat angegeben werden, weil die vom pharmazeutischen Unternehmer hierfür verwendeten Anteilswerte dazu nicht geeignet sind. Die Anteilswerte beziehen sich auf Patienten, die vor Beginn des Stadiums mCRPC eine Therapie begonnen haben bzw. der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers nach, wurden Patienten als vorbehandelt im Stadium mCRPC angesehen, wenn sie vor dem mCRPC Stadium eine Therapie begonnen und diese im mCRPC Stadium weitergeführt haben. Die Anteilswerte treffen daher keine Aussage dazu, welcher Anteil aller Patienten im Stadium des mCRPC bereits eine Chemo oder neuartige Hormontherapie in diesem Stadium (mCRPC) erhalten hat, unabhängig von der Therapie in vorherigen Krankheitsstadien.

### **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Akeega (Wirkstoffe: Niraparib/Abirateronacetat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. März 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/akeega-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/akeega-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Niraparib/Abirateronacetat soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Prostatakarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Urologie und weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Eine medikamentöse Kastration mit einem GnRH-Agonisten oder Antagonisten soll während der Behandlung von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden.

### **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2024).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<b>Niraparib/Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga</b>				
Niraparib/Abirateronacetat	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
Prednison oder Prednisolon	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
<b>GnRH-Analoga</b>				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga</b>				
Abirateronacetat	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
Prednison oder Prednisolon	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
<b>GnRH-Analoga</b>				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0
<b>Enzalutamid + GnRH-Analoga</b>				
Enzalutamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
<i>GnRH-Analoga</i>				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0
<b>Olaparib als Monotherapie + GnRH-Analoga</b>				
Olaparib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365,0
<i>GnRH-Analoga</i>				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
<b>Olaparib + Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga</b>				
Olaparib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365,0
Abirateronacetat	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
Prednison oder Prednisolon	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
<i>GnRH-Analoga</i>				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0

**b) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben**

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<b>Niraparib/Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga</b>				
Niraparib/Abirateronacetat	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
Prednison oder Prednisolon	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
<i>GnRH-Analoga</i>				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Goserelin	kontinuierlich,	4	1	4,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
	alle 3 Monate			
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga</b>				
Abirateronacetat	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
Prednison oder Prednisolon	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
<i>GnRH-Analoga</i>				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0
<b>Enzalutamid + GnRH-Analoga</b>				
Enzalutamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
<i>GnRH-Analoga</i>				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0
<b>Olaparib als Monotherapie + GnRH-Analoga</b>				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Olaparib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365,0
<i>GnRH-Analoga</i>				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0

#### Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Niraparib/Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga					
Niraparib/Abirateronacetat	200 mg/1000 mg	200 mg/1000 mg	2 x 100 mg/500 mg	365,0	730 x 100 mg/500 mg
Prednison oder Prednisolon	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365 x 10 mg
<i>GnRH-Analoga</i>					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4 x 9,45 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12 x 80 mg



Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2 x 22,5 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga</b>					
Abirateronacetat	1000 mg	1000 mg	4 x 250 mg	365,0	1460 x 250 mg
Prednison oder Prednisolon	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365 x 10 mg
<i>GnRH-Analoga</i>					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4 x 9,45 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12 x 80 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2 x 22,5 mg
<b>Enzalutamid + GnRH-Analoga</b>					
Enzalutamid	160 mg	160 mg	4 x 40 mg	365,0	1460 x 40 mg
<i>GnRH-Analoga</i>					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4 x 9,45 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12 x 80 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2 x 22,5 mg
<b>Olaparib als Monotherapie + GnRH-Analoga</b>					
Olaparib	300 mg	600 mg	4 x 150 mg	365,0	1460 x 150 mg
<i>GnRH-Analoga</i>					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4 x 9,45 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12 x 80 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4 x 11,25 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2 x 22,5 mg
<b>Olaparib + Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga</b>					
Olaparib	300 mg	600 mg	4 x 150 mg	365,0	1460 x 150 mg
Abirateronacetat	1000 mg	1000 mg	4 x 250 mg	365,0	1460 x 250 mg
Prednison oder Prednisolon	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365 x 10 mg
<i>GnRH-Analoga</i>					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4 x 9,45 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12 x 80 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2 x 22,5 mg

b) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
<b>Niraparib/Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga</b>					
Niraparib/Abirateronacetat	200 mg/ 1000 mg	200 mg/ 1000 mg	2 x 100 mg/ 500 mg	365,0	730 x 100 mg/500 mg
Prednison oder Prednisolon	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365 x 10 mg
<i>GnRH-Analoga</i>					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4 x 9,45 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12 x 80 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4 x 11,25 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2 x 22,5 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga</b>					
Abirateronacetat	1000 mg	1000 mg	4 x 250 mg	365,0	1460 x 250 mg
Prednison oder Prednisolon	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365 x 10 mg
<i>GnRH-Analoga</i>					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4 x 9,45 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12 x 80 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2 x 22,5 mg
<b>Enzalutamid + GnRH-Analoga</b>					
Enzalutamid	160 mg	160 mg	4 x 40 mg	365,0	1460 x 40 mg
<i>GnRH-Analoga</i>					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4 x 9,45 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12 x 80 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2 x 22,5 mg
<b>Olaparib als Monotherapie + GnRH-Analoga</b>					
Olaparib	300 mg	600 mg	4 x 150 mg	365,0	1460 x 150 mg
<i>GnRH-Analoga</i>					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4 x 9,45 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12 x 80 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2 x 22,5 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

#### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Niraparib/Abirateronacetat 100 mg/500 mg	56 FTA	6 596,77 €	2,00 €	373,45 €	6 221,32 €
Prednison 10 mg <sup>2</sup>	100 TAB	21,23 €	2,00 €	0,00 €	19,23 €
Prednisolon 10 mg <sup>2</sup>	100 TAB	17,81 €	2,00 €	0,51 €	15,30 €
Buserelin	2 FER	1 114,57 €	2,00 €	61,08 €	1 051,49 €
Degarelix	3 PLI	591,88 €	2,00 €	32,14 €	557,74 €
Goserelin	2 IMP	1 174,45 €	2,00 €	64,40 €	1 108,05 €
Leuprorelin	2 IMP	730,78 €	2,00 €	86,93 €	641,85 €
Triptorelin	1 TRS	1 075,11 €	2,00 €	58,90 €	1 014,21 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Abirateronacetat 250 mg	120 TAB	137,75 €	2,00 €	16,00 €	119,75 €
Prednison 10 mg <sup>2</sup>	100 TAB	21,23 €	2,00 €	0,00 €	19,23 €
Prednisolon 10 mg <sup>2</sup>	100 TAB	17,81 €	2,00 €	0,51 €	15,30 €
Buserelin	2 FER	1 114,57 €	2,00 €	61,08 €	1 051,49 €
Degarelix	3 PLI	591,88 €	2,00 €	32,14 €	557,74 €
Goserelin	2 IMP	1 174,45 €	2,00 €	64,40 €	1 108,05 €
Leuprorelin	2 IMP	730,78 €	2,00 €	86,93 €	641,85 €
Triptorelin	1 TRS	1 075,11 €	2,00 €	58,90 €	1 014,21 €
Enzalutamid 40 mg	112 FTA	3 123,20 €	2,00 €	0,00 €	3 121,20 €
Olaparib 150 mg	112 FTA	4 945,71 €	2,00 €	279,16 €	4 664,55 €
Abkürzungen: FER = Fertigspritzen; FTA = Filmtabletten; IMP= Implantat; PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; TAB = Tabletten; TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel					

Stand Lauer-Tab: 15. April 2024

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft

---

2 Festbetrag

Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

#### **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

#### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß

§ 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen – ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d

Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

#### a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Niraparib/Abirateronacetat (Akeega); Akeega® 50 mg/500 mg Filmtabletten Akeega® 100 mg/500 mg Filmtabletten; Stand: April 2023

#### b) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.



Referenzen:

Fachinformation zu Niraparib/Abirateronacetat (Akeega); Akeega® 50 mg/500 mg Filmtabletten Akeega® 100 mg/500 mg Filmtabletten; Stand: April 2023

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. Februar 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. Oktober 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 7. November 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Niraparib/Abirateronacetat beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. November 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Niraparib/Abirateronacetat beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 9. Februar 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Februar 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. März 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 25. März 2024 statt.

Mit Schreiben vom 26. März 2024 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 11. April 2024 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. April 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. Februar 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	10. Oktober 2023	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	20. März 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. März 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	4. April 2024 17. April 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. April 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Mai 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 2. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss



**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:**

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)**

**Niraparib/Abirateronacetat (Prostatakarzinom, metastasiert, kastrationsresistent, BRCA1/2-Mutationen, Chemotherapie nicht klinisch indiziert, Kombination mit Prednis(ol)on)**

Vom 2. Mai 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 21. März 2024 (BAnz AT 21.05.20224 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

**I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Niraparib/Abirateronacetat wie folgt ergänzt:**

## **Niraparib/Abirateronacetat**

Beschluss vom: 2. Mai 2024

In Kraft getreten am: 2. Mai 2024

BAnz AT 13.06.2024 B4

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. April 2023):**

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

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. Mai 2024):**

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

## **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist; nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist)

*oder*

- Enzalutamid (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet; nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist)

*oder*

- Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist)

*oder*

- Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon gegenüber Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon:**

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

**b) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben**

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist),
- 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 neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist)

unter Berücksichtigung der Vortherapie(n).

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>**

**a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben**

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	↑	Vorteil im Endpunkt symptomatische Progression.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-107) und dem Addendum (A24-33) sofern nicht anders indiziert.

Studie MAGNITUDE:

- Randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase III Studie
- Niraparib/Abirateronacetat + Prednis(ol)on **vs.** Placebo + Abirateronacetat + Prednis(ol)on
- Relevante Teilpopulation: Patienten, für die eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist

**Mortalität**

Endpunkt	Niraparib/Abirateronacetat + Prednis(ol)on		Placebo + Abirateronacetat + Prednis(ol)on		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
<b>Gesamtüberleben</b>					
	92	35,9 [29,2; n. b.] 44 (47,8)	88	28,3 [20,8; 32,4] 58 (65,9)	0,62 [0,42; 0,91] 0,015 AD = 7,6 Monate
Subgruppen nach Merkmal „vorherige taxanhaltige Chemotherapie“					
ja	26	25,4 [14,9; 41,9] 18 (69,2)	27 <sup>b</sup>	31,3 [20,2; n. b.] 15 (55,6)	1,19 [0,59; 2,41] 0,625
nein	66	n. e. [30,4; n. b.] 26 (39,4)	61	28,3 [19,5; 33,0] 43 (70,5)	0,46 [0,28; 0,75] 0,001
Interaktion					0,029

## Morbidität

Endpunkt	Niraparib/Abirateron acetat + Prednis(ol)on		Placebo + Abirateronacetat + Prednis(ol)on		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>radiographisches Progressionsfreies Überleben (rPFS)<sup>2</sup></b>					
	92	22,14 [18,43; 28,71] 50 (54,3)	88	10,88 [8,31; 13,80] 69 (78,4)	0,48 [0,33; 0,69] < 0,0001 AD = 11,26 Monate
<b>Symptomatische Progression<sup>c</sup></b>					
	92	n. e. [36,5; n. b.] 25 (27,2 <sup>d</sup> )	88	28,3 [18,4; n. b.] 41 (46,6 <sup>d</sup> )	0,48 [0,29; 0,79] 0,004
Endpunktkomponente: Auftreten krebsbedingter Morbiditätsereignisse <sup>e</sup>	92	n. e. 5 (5,4 <sup>d</sup> )	88	n. e. 7 (8,0 <sup>d</sup> )	0,64 [0,20; 2,01] 0,441
Endpunktkomponente: 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
Endpunktkomponente: tumorbedingter orthopädisch- chirurgischer Eingriff	92	n. e. 0 (0)	88	n. e. 1 (1,1)	n. b. 0,238
Endpunktkomponente: Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen	92	n. e. 9 (9,8)	88	n. e. [35,8; n. b.] 26 (29,5)	0,28 [0,13; 0,59] < 0,001
Endpunktkomponente: Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe	92	n. e. 5 (5,4)	88	n. e. 6 (6,8)	0,76 [0,23; 2,50] 0,652
<b>Symptomatische Progression (inkl. der Komponente chronische Opioidgabe, ergänzend dargestellt)<sup>e,f,g</sup></b>					
	92	n. e. [36,2; n. b.] 28 (30,4 <sup>d</sup> )	88	21,7 [17,3; 35,8] 46 (52,3 <sup>d</sup> )	0,46 [0,29; 0,75] 0,002
Endpunktkomponente:	92	n. e.	88	n. e.	0,72

<sup>2</sup> Daten aus Modul 4 A des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers vom 07.11.2023

Endpunkt	Niraparib/Abirateron acetat + Prednis(ol)on		Placebo + Abirateronacetat + Prednis(ol)on		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
chronische Opioidgabe		6 (6,5)		7 (8,0)	[0,24; 2,15] 0,555
<b>stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)<sup>h</sup></b>					
	92	11,3 [8,3; 20,1] 61 (66,3)	88	8,4 [6,4; 13,0] 65 (73,9)	0,75 [0,52; 1,07] 0,110
<b>Schmerzintensität (BPI-SF Items 3–6) (ergänzend dargestellt)<sup>h</sup></b>					
	92	16,6 [12,8; 33,2] 46 (50)	88	14,9 [9,2; 18,5] 50 (56,8)	0,66 [0,44; 0,99] 0,044 AD = 1,7 Monate
<b>Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g)<sup>h</sup></b>					
	92	22,1 [16,6; 35,1] 41 (44,6)	88	22,1 [13,0; 30,4] 44 (50)	0,79 [0,52; 1,21] 0,283
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)<sup>i</sup></b>					
	92	18,4 [8,3; 35,1] 45 (48,9)	88	14,1 [6,0; 16,9] 51 (58,0)	0,85 [0,57; 1,27] 0,417



## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Niraparib/Abirateronacetat + Prednis(ol)on		Placebo + Abirateronacetat + Prednis(ol)on		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>FACT-P Gesamtscore<sup>i</sup></b>					
	92	22,1 [14,8; 33,2] 35 (38,0)	88	16,5 [11,1; 17,5] 41 (46,6)	0,64 [0,41; 1,01] 0,056
<b>FACT-P Subskalen (ergänzend dargestellt)</b>					
körperliches Wohlbefinden <sup>k</sup>	92	3,8 [2,8; 7,5] 50 (54,3)	88	12,8 [6,0; 16,6] 47 (53,4)	1,29 [0,87; 1,93]
soziales / familiäres Wohlbefinden <sup>k</sup>	92	4,7 [2,8; 14,8] 34 (37,0)	88	4,2 [2,8; 10,9] 34 (38,6)	0,94 [0,58; 1,53]
emotionales Wohlbefinden <sup>l</sup>	92	4,8 [2,8; 7,5] 47 (51,1)	88	5,1 [2,8; 9,3] 45 (51,1)	0,90 [0,60; 1,36]
funktionales Wohlbefinden <sup>k</sup>	92	3,8 [2,8; 7,4] 47 (51,1)	88	4,9 [2,8; 7,5] 52 (59,1)	0,82 [0,55; 1,22]
prostatakarzinomspezifische Subskala <sup>m</sup>	92	21,4 [10,6; 26,8] 43 (46,7)	88	16,5 [13,0; 18,5] 44 (50,0)	0,86 [0,56; 1,31]

## Nebenwirkungen

Endpunkt	Niraparib/Abirateronacetat + Prednis(ol)on		Placebo + Abirateronacetat + Prednis(ol)on		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)</b>					
	92	0,5 [0,3; 0,5] 92 (100,0)	88	0,6 [0,5; 1,4] 87 (98,9)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					

Endpunkt	Niraparib/Abirateronacetat + Prednis(ol)on		Placebo + Abirateronacetat + Prednis(ol)on		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
	92	30,1 [21,7; n. b.] 39 (42,4)	88	33,4 [21,5; n. b.] 26 (29,5)	1,19 [0,72; 1,96] 0,494
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>					
	92	4,5 [2,7; 12,4] 65 (70,7)	88	10,3 [5,9; 16,7] 53 (60,2)	1,22 [0,85; 1,76] 0,281
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen<sup>n</sup></b>					
	92	n. e. [38,2; n. b.] 15 (16,3)	88	n. e. 7 (8,0)	1,69 [0,68; 4,18] 0,256
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
MDS (SMQ, UEs) <sup>o</sup>	92	n. e. 0 (0)	88	n. e. 0 (0)	-
AML (PT, UEs) <sup>p</sup>	92	0 (0)	88	1 (1,1)	n. b. [ n.b.; n.b.] 0,9975
Anämie (PT, schwere UEs)	92	n. e. [34,3; n. b.] 25 (27,2)	88	n. e. 7 (8,0)	3,77 [1,63; 8,72] 0,002
<p><sup>a</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p><sup>b</sup> Diskrepanz zu den Angaben zu den Patientencharakteristika in Modul 4 A, wonach 29 Patienten eine vorherige taxanhaltige Chemotherapie erhalten haben. Gemäß der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers wurde bei zwei Patienten keine vorherige Chemotherapie durchgeführt, obwohl diese Patienten im Stratum einer „vorherigen taxanhaltigen Chemotherapie“ erfasst wurden.</p> <p><sup>c</sup> Anzahl der Patienten mit qualifizierendem Ereignis für den kombinierten Endpunkt symptomatische Progression (Interventions- vs. Kontrollarm):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Komponente „Auftreten krebsspezifischer Morbiditätsereignisse“: 4 (4 %) vs. 6 (7 %)</li> <li>• Komponente „externe Strahlentherapie bei skelettalen Symptomen“: 10 (11 %) vs. 16 (18 %)</li> <li>• Komponente „tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriff“: 0 vs. 0</li> <li>• Komponente „Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen“: 7 (8 %) vs. 17 (19 %)</li> <li>• Komponente „Einsatz anderer krebsspezifischer Eingriffe“: 4 (4 %) vs. 3 (3 %)</li> </ul> <p><sup>d</sup> Berechnung des IQWiG</p> <p><sup>e</sup> In die vom pU mit der Stellungnahme nachgereichten Auswertungen gehen lediglich folgende krebsspezifische Morbiditätsereignisse ein: Rückenmarkskompression und Frakturen (symptomatisch und / oder pathologisch).</p> <p><sup>f</sup> 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><sup>g</sup> Angaben zur Anzahl der Patienten mit qualifizierendem Ereignis fehlen</p>					

Endpunkt	Niraparib/Abirateronacetat + Prednis(ol)on		Placebo + Abirateronacetat + Prednis(ol)on		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
<sup>h</sup> Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme um $\geq 1,5$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 10) <sup>i</sup> Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme um $\geq 15$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0-100) <sup>j</sup> Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme um $\geq 23,4$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0-156) <sup>k</sup> Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme um $\geq 4,2$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0-28) <sup>l</sup> Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme um $\geq 3,6$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0-24) <sup>m</sup> Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme um $\geq 7,2$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0-48) <sup>n</sup> vorzeitiges Absetzen mindestens einer Therapiekomponente <sup>o</sup> vom pU definiertes UESI <sup>p</sup> Daten aus Modul 4 A des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers vom 07.11.2023					
Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n.e. = nicht erreicht; vs. = versus					

**b) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben**

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzen ermöglichen.

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

und

b) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

zusammen ca. 1030 – 2200 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Akeega (Wirkstoffe: Niraparib/Abirateronacetat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. März 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/akeega-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/akeega-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Niraparib/Abirateronacetat soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Prostatakarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Urologie und weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Eine medikamentöse Kastration mit einem GnRH-Agonisten oder Antagonisten soll während der Behandlung von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden.

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Niraparib/Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga	
Niraparib/Abirateronacetat	81 099,35 €
Prednison oder Prednisolon	55,85 € - 70,19 €
GnRH-Analoga	1 283,70 € - 2 230,96 €
Gesamt	82 438,90 € - 83 400,50 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga	
Abirateronacetat	1 456,96 €
Prednison oder Prednisolon	55,85 € - 70,19 €
GnRH-Analoga	1 283,70 € - 2 230,96 €
Gesamt	2 796,51 € - 3 758,11 €
Enzalutamid + GnRH-Analoga	
Enzalutamid	40 687,07 €
GnRH-Analoga	1 283,70 € - 2 230,96 €
Gesamt	41 970,77 € - 42 918,03 €
Olaparib als Monotherapie + GnRH-Analoga	
Olaparib	60 805,74 €
GnRH-Analoga	1 283,70 € - 2 230,96 €
Gesamt	62 089,44 € - 63 036,70 €
Olaparib + Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga	
Olaparib	60 805,74 €
Abirateronacetat	1 456,96 €
Prednison oder Prednisolon	55,85 € - 70,19 €
GnRH-Analoga	1 283,70 € - 2 230,96 €
Gesamt	63 602,25 € - 64 563,85 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2024)

b) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Niraparib/Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga	
Niraparib/Abirateronacetat	81 099,35 €
Prednison oder Prednisolon	55,85 € - 70,19 €
GnRH-Analoga	1 283,70 € - 2 230,96 €
Gesamt	82 438,90 € - 83 400,50 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga	
Abirateronacetat	1 456,96 €
Prednison oder Prednisolon	55,85 € - 70,19 €
GnRH-Analoga	1 283,70 € - 2 230,96 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Gesamt	2 796,51 € - 3 758,11 €
Enzalutamid + GnRH-Analoga	
Enzalutamid	40 687,07 €
GnRH-Analoga	1 283,70 € - 2 230,96 €
Gesamt	41 970,77 € - 42 918,03 €
Olaparib als Monotherapie + GnRH-Analoga	
Olaparib	60 805,74 €
GnRH-Analoga	1 283,70 € - 2 230,96 €
Gesamt	62 089,44 € - 63 036,70 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

##### **5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

b) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 2. Mai 2024 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 2. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**

BAnz AT 13.06.2024 B4

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0&year=2024&edition=BAanz+AT+13.06.2024>



## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 7. November 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Niraparib/Abirateronacetat eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Februar 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 11. April 2024 übermittelt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Niraparib/Abirateronacetat (Prostatakarzinom, metastasiert, kastrationsresistent, BRCA1/2-Mutationen, Chemotherapie nicht klinisch indiziert, Kombination mit Prednis(ol)on)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Niraparib/Abirateronacetat
- **Handelsname:** Akeega
- **Therapeutisches Gebiet:** Prostatakarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Janssen-Cilag GmbH

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.11.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.02.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.03.2024
- **Beschlussfassung:** Anfang Mai 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-11-15-D-998)

### Modul 1

(PDF 562,53 kB)

### Modul 2

(PDF 542,19 kB)

### Modul 3

(PDF 2,18 MB)

### Modul 4

(PDF 35,07 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 7,26 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Niraparib/Abirateronacetat (Akeega)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1013/>

15.02.2024 - Seite 1 von 5

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

**a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon:

- Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist; nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist) oder
- Enzalutamid (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet; nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist) oder
- Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist) oder
- Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon

**b) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon:

- Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
  - Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist),
  - 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 neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist)

unter Berücksichtigung der Vortherapie(n).

Stand der Information: Oktober 2023

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.02.2024 veröffentlicht:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1013/>

15.02.2024 - Seite 2 von 5

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Niraparib/Abirateronacetat (Prostatakarzinom, metastasiert, kastrationsresistent, BRCA1/2-M

**Nutzenbewertung IQWiG**

(PDF 1,59 MB)

**Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren**

(PDF 239,63 kB)

**Stellungnahmen**

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.03.2024
  - Mündliche Anhörung: 25.03.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 18.03.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

#### **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**

(Word 37,34 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **07.03.2024** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Niraparib/Abirateronacetat - 2023-11-15-D-998*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 25.03.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 18.03.2024 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Mai 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

## Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed [\(Tipps zur Nutzung\)](#)



## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 25. März 2024 um 14:21 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoffkombination Niraparib/Abirateronacetat**

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Janssen-Cilag GmbH	07.03.2024
Pfizer Pharma GmbH	06.03.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	07.03.2024
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	07.03.2024
MSD Sharp & Dohme GmbH	07.03.2024
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	07.03.2024
AstraZeneca GmbH	07.03.2024
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)*	11.03.2024

\*verfristet

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Janssen-Cilag GmbH</b>						
Hr. Sindern	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Böhm	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Heymann	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Wortmann	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Pfizer Pharma GmbH</b>						
Fr. Böhme	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Pfadenhauer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</b>						
Hr. Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA</b>						
Hr. Dr. Bluhmki	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Bühler	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>MSD Sharp &amp; Dohme GmbH</b>						
Fr. Dr. Hahmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Menzler	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)</b>						
Hr. Prof. Dr. Ludwig	nein	ja	ja	nein	nein	nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Hr. Prof. Dr. Wiedemann	ja	ja	ja	nein	nein	nein
AstraZeneca GmbH						
Fr. Merens	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. von Salisch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)						
Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)						
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Grimm	nein	ja	ja	ja	nein	nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	07. März 2024
Stellungnahme zu	Niraparib/Abirateronacetat/Akeega® Vorgangsnummer 2023-11-15-D-998
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen-Cilag) nimmt im Folgenden Stellung zu der Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 15. Februar 2024 zu Niraparib/Abirateronacetat (Handelsname Akeega®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>In der Stellungnahme geht Janssen-Cilag hauptsächlich auf den Endpunkt „Symptomatische Progression“ und die Aussagesicherheit der Studienergebnisse ein.</p> <p>Auf folgende Punkte geht Janssen-Cilag im Rahmen der Stellungnahme ein:</p> <p><b>1) Der Endpunkt „Symptomatische Progression“ kann für die Nutzenbewertung herangezogen werden</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. Weiterentwicklung des Endpunktes und Berücksichtigung der Anmerkungen aus früherer Nutzenbewertung</li><li>b. Operationalisierung und Erhebung der mit dem Progress verbundenen Symptomatik</li><li>c. Sensitivitätsanalyse zur Operationalisierung der Komponente „Krebsbedingte morbide Ereignisse“</li><li>d. Verknüpfung der Initiierung einer systemischen Krebs- bzw. supportiven Therapie mit der Schmerzsymptomatik</li></ul>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>2) Hohe Aussagesicherheit der Studienergebnisse</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. Patienten mit einer taxanhaltigen Retherapie nicht Teil des Anwendungsgebietes</li><li>b. Brückentherapie mit Abirateron auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar</li><li>c. Adäquater Einsatz einer begleitenden Strahlentherapie mit oder ohne symptomatisches Progressionsereignis</li><li>d. Hohe Aussagesicherheit für den Überlebensvorteil unter Niraparib für Patienten ohne vorherige Chemotherapie</li></ul> <p><b><u>Weitere Anmerkungen:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. Ergänzende Informationen zu den Folgetherapien</li><li>b. Ergänzende Informationen zum Behandlungs- und Studienabbruch</li><li>c. Definition AR-Therapie und Hormontherapie</li><li>d. Stratum-Auswertung zum Endpunkt „Symptomatische Progression“ (Sensitivitätsanalyse)</li><li>e. Ergebnisse für die Endpunkte MDS (SMQ, UEs) und AML (PT, UEs) für die Zielpopulation</li></ul>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
f. Klarstellung Diskrepanz Modul 4A und 5  g. Anteil Patienten mit unvorbehandeltem bzw. vorbehandeltem mCRPC	
<p><b><u>Zusammenfassung der wesentlichen Punkte</u></b></p> <p><b>1. Der Endpunkt „Symptomatische Progression“ kann für die Nutzenbewertung herangezogen werden</b></p> <p><i>Die Operationalisierung des Endpunktes „Symptomatische Progression“ ist geeignet zur Ableitung eines Zusatznutzens</i></p> <p>Mit der vorliegenden Stellungnahme liefert Janssen zusätzliche Daten und Sensitivitätsanalysen und erläutert ausführlich die Definition und Auswertung sowie Patientenrelevanz des Endpunktes „Symptomatische Progression“. Bei der Operationalisierung und Erhebung des Endpunktes in der Studie MAGNITUDE handelt es sich in weiten Teilen um eine Weiterentwicklung des Endpunktes unter Berücksichtigung des früheren Nutzenbewertungsverfahrens von Apalutamid im HRnmCRPC (Studie SPARTAN) (D-538), um eine detaillierte und sensitive Erfassung sicherzustellen (siehe Kapitel 1a, Abbildung 1).</p> <p>Im Rahmen der Stellungnahme wird aufgearbeitet, dass die im eCRF umgesetzte Erfassung des Zeitpunkts des patientenrelevanten Symptoms bzw. der assoziierten therapeutischen Intervention kein Verzerrungspotential bedingt. Der Endpunkt wurde kontinuierlich vom Beginn des Screenings bis zum Ende der Follow-up-Phase erhoben. Dabei erfolgte die</p>	Siehe Kommentierung zu den spezifischen Anmerkungen weiter unten.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dokumentation des Ereignisdatums in der Regel retrospektiv zum Symptomereignis und der assoziierten therapeutischen Konsequenz. Der Prüfarzt konnte im Rahmen des eCRF dabei sowohl das Datum des symptomatischen Progressionsereignisses als auch das Datum der assoziierten therapeutischen Konsequenz angeben. Janssen-Cilag legt im Rahmen der Stellungnahme eine Auswertung vor, die zeigt, dass der Zeitraum zwischen dem Beginn der Symptomatik und der nachfolgenden assoziierten therapeutischen Konsequenz zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar ist und 36 Tage im Interventionsarm vs. 41 Tage im Kontrollarm beträgt (siehe Kapitel 1b). Aus diesem Grund und weil die Erhebung des Endpunktes im Rahmen der doppelblinden Studie in beiden Behandlungsarmen gleich erfolgt, führt die Erfassung der Ereignisse im Endpunkt „Symptomatische Progression“ nicht zu einer systematischen Verzerrung des relativen Effektes zwischen den beiden Studienarmen.</p> <p>Daher kommt Janssen-Cilag zu dem Schluss, dass die Operationalisierung des Endpunktes „Symptomatische Progression“ in der Studie MAGNITUDE gegenüber dem Vorgehen in der Studie SPARTAN nicht nur gleichwertig, sondern deutlich weiterentwickelt und verbessert ist und sich daher ebenso eignet, einen Zusatznutzen abzuleiten.</p> <p><i>Alle endpunktauslösenden Symptomereignisse sind patientenrelevant und von vergleichbarem Schweregrad</i></p> <p>Der Endpunkt „Symptomatische Progression“ setzt sich aus fünf Einzelkomponenten zusammen (siehe Abbildung 1). Eine genaue Auflistung der tatsächlich in den Endpunkt eingehenden Ereignisse pro Komponente kann Tabelle 1 entnommen werden (siehe Kapitel 1b). Mit der vorliegenden Stellungnahme liefert Janssen-Cilag eine Auflistung der Ereignisse nach, die im Rahmen des Endpunktes durch den behandelnden Prüfarzt mit der festgestellten</p>	



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>symptomatischen Progression im eCRF verknüpft sind (Anlage 1). Durch die in der Operationalisierung des Endpunktes implementierte Relevanzschwelle (in 4 der insgesamt 5 Komponenten, außer in Komponente 3), wonach ein symptomatisches Progressionsereignis nur dann in die Auswertung eingeht, sofern die Schwere des Ereignisses eine therapeutische Konsequenz erfordert, ist sichergestellt, dass alle auswertungsrelevanten Ereignisse von vergleichbarer Schwere sind. Dieses Vorgehen war bereits Grundlage der Nutzenbewertung zum Wirkstoff Apalutamid in der Indikation HRnmCRPC (Tragenden Gründe - Verfahren D538).</p> <p>Eine systematische Verzerrung durch die spätere Anpassung der Operationalisierung der Komponente 4 „Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen“ bei der Erhebung des Endpunktes kann ausgeschlossen werden, da kein Patient vor der geänderten eCRF Version 5 eine neue systemische Krebstherapie begonnen hat (siehe Kapitel 1d).</p> <p>Für die Komponente 3 „Krebsbedingte morbide Ereignisse“, die keine zwingende therapeutische Konsequenz bedingt, wird mit dieser Stellungnahme eine Sensitivitätsanalyse nachgereicht, die zeigt, dass auch diese Komponente geeignet ist, um einen Zusatznutzen auf Basis des kombinierten Endpunktes zu diskutieren (siehe Kapitel 1c).</p> <p>Aufgrund der nachgereichten Informationen und der zur Hauptanalyse konsistenten Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse kann der Endpunkt „Symptomatische Progression“ für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p><b>2. Hohe Aussagesicherheit der Studienergebnisse</b></p> <p>Das IQWiG stuft die Aussagekraft der Studie MAGNITUDE auf einen „Anhaltspunkt“ hinsichtlich folgender Punkte herab: 1) mögliche Eignung für eine Retherapie mit einer</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>weiteren Chemotherapie, 2) Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext hinsichtlich der Brückentherapie mit Abirateron und 3) den adäquaten Einsatz einer begleitenden Strahlentherapie zur Behandlung von Knochenmetastasen. Janssen-Cilag geht auf die genannten Punkte ein und zeigt, dass in der Analysepopulation nur Patienten berücksichtigt wurden, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. Die tatsächliche Dauer der Brückentherapie von im Median &lt; 2 Monate in der Studie MAGNITUDE spiegelt die Versorgungsrealität adäquat wider, sodass die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Ebenso war eine begleitende Strahlentherapie für alle Patienten in der Studie MAGNITUDE uneingeschränkt möglich, sodass keine Unsicherheit für die adäquate Begleitbehandlung von Knochenmetastasen und bezüglich des Endpunktes „Symptomatische Progression“ besteht. Mit dieser Klarstellung kann für die Studie MAGNITUDE von einer hohen Aussagesicherheit ausgegangen werden.</p> <p><b>Fazit:</b></p> <p>Die Kombination von Niraparib mit Abirateron im palliativen Krankheitsstadium mCRPC zeigt in allen Nutzenkategorien Vorteile, die nicht durch die Verträglichkeit in Frage gestellt werden. Insbesondere für die Zielpopulation und die Subgruppe der Patienten ohne vorherige Chemotherapie hat die Studie MAGNITUDE in der Nutzenbewertung einen erheblichen Überlebensvorteil gezeigt.</p> <p>Mit der Stellungnahme werden zusätzliche Analysen vorgelegt, sodass für den Endpunkt „Symptomatische Progression“ von einer hohen Aussagesicherheit ausgegangen werden kann, um den Endpunkt für die Nutzenbewertung heranzuziehen. Der für die Studie MAGNITUDE wesentlich weiterentwickelte Endpunkt „Symptomatische Progression“ stellt durch die Erfassung verschiedener symptomatischer Progressionsereignisse unter zusätzlicher</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Berücksichtigung einer notwendigen klinisch relevanten Konsequenz eine sensitive und umfassende Erhebung der Progression im palliativen Erkrankungsstadium mCRPC dar. Die Komponenten des Endpunktes zeigen konsistente Ergebnisse, die zu Gunsten des Interventionsarmes sind. Die Erfassung der Ereignisse im Endpunkt „Symptomatische Progression“ führt nicht zu einer systematischen Verzerrung des relativen Effektes zwischen den Behandlungsarmen. Die Vorteile im Endpunkt „Symptomatische Progression“ sind konsistent zu den anderen Endpunkten in der Morbidität und Lebensqualität.</p> <p>Insgesamt kann daher von einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen durch Niraparib für Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, ausgegangen werden. Das Ausmaß des Zusatznutzens beruht sowohl auf einem deutlichen Überlebensvorteil (HR: 0,46 [0,28; 0,75], p=0,001) als auch dem Vorteil im Endpunkt der symptomatischen Progression (HR: 0,49 [0,28; 0,85]; p=0,0116).</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>1) Der Endpunkt „Symptomatische Progression“ kann für die Nutzenbewertung herangezogen werden</b></p> <p><b>a. Weiterentwicklung des Endpunktes und Berücksichtigung der Anmerkungen aus früherer Nutzenbewertung</b></p> <p>A.</p> <p><u>Zitat Nutzenbewertung:</u></p> <p><i>„Zwar wurde der Endpunkt vom pU prädefiniert, jedoch fehlen genaue Angaben wie dieser kombinierte Endpunkt im Detail erhoben und ausgewertet wurde.“ (S. I. 46, Z. 10ff)</i></p> <p><i>„Damit ein kombinierter Endpunkt in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann, ist es erforderlich, dass die einzelnen Komponenten des Endpunkts zum einen patientenrelevant und zum anderen von ähnlicher Schwere sind.“ (S. I. 46, Z. 21ff)</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>In früheren Nutzenbewertungsverfahren von Apalutamid im HRnmCRPC im Jahr 2019 (Verfahren D-437) und 2020 (Verfahren D-538) wurde im Rahmen der Studie SPARTAN der Endpunkt „Symptomatische Progression“ bereits als patientenrelevant erachtet (<u>1</u>). Die</p>	<p>Der Endpunkt Symptomatische Progression war in der Studie MAGNITUDE definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Dokumentation eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• krebsbedingte Morbiditätsereignisse (zum Beispiel: Frakturen [symptomatisch und / oder pathologisch], Rückenmarkskompression, Ereignisse einer Harnwegsobstruktion)</li> <li>• Einsatz einer externen Strahlentherapie bei skelettalen Ereignissen</li> <li>• Notwendigkeit eines tumorbedingten orthopädischen Eingriffs</li> <li>• Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen</li> <li>• Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe (z. B. Einsetzen einer Nephrostomie, Einsetzen eines</li> </ul>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vorliegende Erhebung des Endpunktes in der Studie MAGNITUDE kann als Weiterentwicklung unter Berücksichtigung der damaligen Anmerkungen des IQWiG zur Umsetzung im Rahmen der Studie SPARTAN verstanden werden, um eine detaillierte und sensitive Erfassung sicherzustellen. In Abbildung 1 ist die Weiterentwicklung des Endpunktes und der entsprechenden Einzelkomponenten (1-5) von der Studie SPARTAN zu der Studie MAGNITUDE dargestellt.</p>	<p>Blasenkatheters, externe Strahlentherapie oder eine Operation bei Tumorsymptomen, die nicht das Skelett betreffen).</p> <p>Die im Dossier vorgelegten Auswertungen zu diesem Endpunkt wurden vom IQWiG in der Dossierbewertung als nicht geeignet angesehen, insbesondere da unklar blieb, welche Ereignisse als symptomatisch definiert wurden und welche Ereignisse tatsächlich in den kombinierten Endpunkt eingingen, 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</p>

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="width: 45%;"> <p style="text-align: center;"><b>Studie SPARTAN</b></p> <hr/> <p>1 Entwicklung eines skelettbezogenen Ereignisses (pathologische Frakturen, Kompression des Rückenmarks oder Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention oder Strahlentherapie des Knochens)</p> <p>2 Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome mit Bedarf der Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie</p> <p>3 Entwicklung klinisch signifikanter Symptome aufgrund lokoregionärer Tumorprogression mit Bedarf einer chirurgischen Intervention oder Strahlentherapie</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p style="text-align: center;"><b>Studie MAGNITUDE</b></p> <hr/> <p>1 Einsatz einer externen Strahlentherapie (External Beam Radiotherapy [EBRT]) bei skelettalen Ereignissen</p> <p>2 Notwendigkeit eines tumorbedingten orthopädischen Eingriffs</p> <p>3 Krebsbedingte morbide Ereignisse (zum Beispiel: Frakturen [symptomatisch und/oder pathologisch], Rückenmarkskompression, harntreibende Ereignisse)</p> <p>4 Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen</p> <p style="border: 1px dashed gray; padding: 2px;">Sensitivitätsanalyse: Chronische Opioidgabe</p> <p>5 Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe (z. B. Einsetzen einer Nephrostomie, Einsetzen eines Blasenkatheters, externe Strahlentherapie oder eine Operation bei Tumorsymptomen, die nicht das Skelett betreffen)</p> </div> </div> <p>Abbildung 1: Weiterentwicklung des Endpunktes „Symptomatische Progression“ zwischen der Studie SPARTAN und der Studie MAGNITUDE</p> <p>Um die Progression anderer krankheitsbezogener Symptome umfassend zu erfassen, wurde die erste Komponente des Endpunktes aus der Studie SPARTAN für die Studie</p>	<p>aufgenommen wurde und entsprechend davon ausgegangen werden musste, dass im 1. Jahr nach Rekrutierung diese Endpunktkomponente nicht erfasst wurde.</p> <p>Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Daten und Auswertungen für den Endpunkt symptomatische Progression zu den adressierten Kritikpunkten vorgelegt.</p> <p>Anhand der mit der Stellungnahme eingereichten Auflistung der in den Endpunkt eingehenden Kategorien bleibt allerdings weiterhin unklar, welche Ereignisse tatsächlich erfasst wurden. Dies wäre jedoch insbesondere für Beurteilung der Patientenrelevanz der Komponenten „krebsbedingte Morbiditätsereignisse“ und „Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe“ relevant.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>MAGNITUDE in die drei folgenden Komponenten zur detaillierten Erfassung der Symptomatik differenziert aufgegliedert: „Einsatz einer externen Strahlentherapie bei skelettalen Ereignissen“ (Komponente 1) und „Notwendigkeit eines tumorbedingten orthopädischen Eingriffs“ (Komponente 2) sowie „Krebsbedingte morbide Ereignisse“ (Komponente 3). Dadurch werden zum einen die Morbiditätsereignisse, die keine zwingende therapeutische Konsequenz bedingen, separat erhoben und zum anderen assoziierte therapeutische Interventionen, die aufgrund des Fortschreitens der Erkrankung notwendig sind, erfasst.</p> <p>Um die Ereignisse insbesondere der Schmerzsymptomatik, die einen Progress kennzeichnen, und damit einen Therapiewechsel bedingen, hinreichend sensitiv zu erheben, wurde die zweite Komponente des Endpunktes aus der Studie SPARTAN für die Studie MAGNITUDE auf Krebschmerzen eingegrenzt („Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen“ [Komponente 4]). Dadurch werden in dieser Komponente ausschließlich Schmerzen als schwere krankheitsspezifische symptomatische Ereignisse gezählt und nicht die Verschlechterung anderer krankheitsbezogener Symptome. Um ebenso Patienten zu berücksichtigen, die sich gegen eine neue systemische Krebstherapie, aber für eine supportive, symptomlindernde Therapie entscheiden, wurde die medikamentöse Schmerztherapie in einer Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der chronischen Opioidgabe als Goldstandard der stärksten Schmerztherapie ausgewertet.</p>	<p>Für die Komponente „krebsbedingte Morbiditätsereignisse“ legt der pharmazeutische Unternehmer zudem Angaben dazu vor, wie sich die Ereignisse auf die Kategorien Rückenmarkskompression, Frakturen (symptomatisch und/oder pathologisch), Harnwegsobstruktion, andere Harnwegssymptome und akute Nierenschädigung verteilen. Der pharmazeutische Unternehmer adressiert zudem die Unsicherheit, inwieweit sich für alle Ereignisse eine Patientenrelevanz bzw. eine Vergleichbarkeit der Schwere der Ereignisse unmittelbar ergibt, mit einer Sensitivitätsanalyse, bei der in dieser Komponente lediglich die Ereignisse Rückenmarkskompression oder Frakturen (symptomatisch und/oder pathologisch) Berücksichtigung finden. Alle Ereignisse, die unter Harnwegsobstruktion, andere</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die dritte Komponente des Endpunktes aus der Studie SPARTAN wurde für die Studie MAGNITUDE „Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe“ (Komponente 5) beibehalten, jedoch auf die Erfassung von assoziierten Interventionen eingegrenzt, die nicht das Skelett betreffen, um eine klare Abgrenzung zu den Komponenten 1 und 2 aus der Studie MAGNITUDE zu erreichen.</p> <p>Durch die in der Operationalisierung des Endpunktes implementierte Relevanzschwelle (in 4 der insgesamt 5 Komponenten, außer in Komponente 3), wonach ein symptomatisches Progressionsereignis nur dann in die Auswertung eingeht, sofern die Schwere des Ereignisses eine therapeutische Konsequenz erfordert, ist sichergestellt, dass alle auswertungsrelevanten Ereignisse von vergleichbarer Schwere sind.</p> <p>Janssen-Cilag ist daher der Auffassung, dass die weiterentwickelte Operationalisierung des Endpunktes „Symptomatische Progression“ eine detaillierte und sensitive Erfassung sicherstellt und geeignet ist, um einen Zusatznutzen abzuleiten.</p>	<p>Harnwegssymptome oder akute Nierenschädigung erfasst wurden, bleiben in dieser Sensitivitätsanalyse unberücksichtigt. Für die Komponente „Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe“ liegen keine weiteren Informationen vor.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer führt in der Stellungnahme darüber hinaus 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 im vorliegenden Fall ohne Konsequenz.</p> <p>Für die Komponente „Einsatz einer externen Strahlentherapie bei skelettalen Ereignissen“ bleibt weiterhin unklar, ob eine palliative Strahlentherapie im gesamten Studienverlauf uneingeschränkt möglich war.</p>



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>b. Operationalisierung und Erhebung der mit dem Progress verbundenen Symptomatik</b></p> <p><b>B.</b></p> <p><u>Zitat Nutzenbewertung:</u></p> <p><i>„Aus dem elektronischen Erfassungsbogen (eCRF) geht hervor, dass abgefragt wurde, ob der Patient ein symptomatisches Progressionsereignis erfahren hat. Es bleibt dabei jedoch unklar, welche Ereignisse als symptomatisch definiert wurden und wie die genaue Operationalisierung erfolgte.“ (S. I. 46, Z. 11ff)</i></p> <p><i>„Zur Bewertung ist sowohl eine genaue Auflistung erforderlich, welche Ereignisse tatsächlich in den kombinierten Endpunkt eingehen, als auch die Anzahl an Patienten mit qualifizierendem Ereignis pro Einzelkomponente. (S. I. 46, Z. 28ff)“</i></p> <p><i>„Generell bleibt für den Endpunkt symptomatische Progression unklar ob die Erhebung retrospektiv oder kontinuierlich anhand der aufgetretenen Symptome erfolgte.“ (S. I. 47, Z. 20f)</i></p> <p><i>„Es bleibt dabei jedoch unklar, [...] wie die genaue Operationalisierung erfolgte (z. B. ob nur Ereignisse, die mit einem UE verknüpft werden konnten, in die Auswertung eingingen).“ (S. I 46, Z. 13ff)</i></p> <p><i>„Anhand der Fragen im eCRF ist für die symptomatischen Progressionsereignisse, die an eine Behandlung geknüpft sind (z. B. Strahlentherapie, Operation, krebsbedingte Eingriffe) davon</i></p>	<p>Trotz der weiterhin bestehenden Limitationen kann der Endpunkt in der Gesamtschau unter Berücksichtigung der Sensitivitätsanalyse für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Es verbleiben jedoch Unsicherheiten dahingehend, welche Ereignisse in der Komponente „andere krebsbedingte Eingriffe“ erfasst wurden. Zudem wird die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte Operationalisierung (retrospektive Erfassung einer Intervention aufgrund einer Symptomatik) als unzureichend angesehen, um die Ereignisse der symptomatischen Progression hinreichend sensitiv zu erfassen.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>auszugehen, dass als Datum des Ereignisses das der Behandlung gewertet wurde. Das für den Endpunkt interessierende Ereignis ist jedoch der Zeitpunkt des Beginns der Symptomatik. Es liegen keine Informationen zum Zeitraum zwischen dem Beginn der Symptomatik und der nachfolgenden Behandlung vor.“ (S. I. 47, Z. 21ff)</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>In diesem Abschnitt geht Janssen-Cilag auf zwei Anmerkungen des IQWiG ein: Einerseits auf die genaue Operationalisierung und die erfassten Ereignisse im kombinierten Endpunkt und andererseits auf die Erhebung der mit dem Progress verbundenen Symptomatik.</p> <p><b>Operationalisierung:</b></p> <p>Für die Dokumentation einer symptomatischen Progression musste der Prüfarzt im eCRF zunächst bestätigen, ob es sich bei dem vorliegenden Symptom um ein symptomatisches Progressionsereignis handelt. Damit ist die Zuordnung zwischen dem Auftreten eines Symptoms und dem Zusammenhang einer Progression durch den Studienarzt festgestellt worden. Der Prüfarzt konnte ebenfalls ein unerwünschtes Ereignis mit der festgestellten symptomatischen Progression im eCRF verknüpfen. Eine Auflistung dieser unerwünschten Ereignisse wird in Anhang 1 in Tabelle 10 dargestellt.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																												
	<p>Nach Bestätigung des Prüfarztes, dass ein symptomatisches Progressionsereignis vorliegt, konnte das Symptom bzw. die assoziierte therapeutische Konsequenz einer vorgegebenen Liste mit definierten „Terms“ im eCRF zugeordnet werden. Eine genaue Auflistung der „Terms“, die tatsächlich in den kombinierten Endpunkt eingehen, als auch die Anzahl an Patienten mit qualifizierendem Ereignis pro Komponente und „Term“, wird in Tabelle 1 aufgliedert.</p> <p>Tabelle 1: Auflistung von Ereignissen, die in den kombinierten Endpunkt eingegangen sind</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th><b>Niraparib/AAP (N=92)</b></th> <th><b>AAP (N=88)</b></th> <th><b>Gesamt (N=180)</b></th> </tr> <tr> <th><b>Gesamtpunkt und Komponenten</b></th> <th>Anzahl der eingegangenen Ereignisse N (%)</th> <th>Anzahl der eingegangenen Ereignisse N (%)</th> <th>Anzahl der eingegangenen Ereignisse N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4"><b>Symptomatische Progression</b></td> </tr> <tr> <td><b>Gesamt</b></td> <td>33 (100%)</td> <td>49 (100%)</td> <td>82 (100%)</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>1. Einsatz einer externen Strahlentherapie bei skelettalen Ereignissen</b></td> </tr> <tr> <td>Term: Radiation to bone</td> <td>10 (30,3%)</td> <td>16 (32,7%)</td> <td>26 (31,7%)</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>2. Notwendigkeit eines tumorbedingten orthopädischen Eingriffs</b></td> </tr> <tr> <td>Term: surgery to bone</td> <td>0 (0%)</td> <td>0 (0%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>3. Krebsbedingte morbide Ereignisse</b></td> </tr> <tr> <td><b>Gesamt</b></td> <td>12 (36,4%)</td> <td>13 (26,5%)</td> <td>25 (30,5%)</td> </tr> <tr> <td>Term: Spinal Cord Compression</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>6</td> </tr> </tbody> </table>		<b>Niraparib/AAP (N=92)</b>	<b>AAP (N=88)</b>	<b>Gesamt (N=180)</b>	<b>Gesamtpunkt und Komponenten</b>	Anzahl der eingegangenen Ereignisse N (%)	Anzahl der eingegangenen Ereignisse N (%)	Anzahl der eingegangenen Ereignisse N (%)	<b>Symptomatische Progression</b>				<b>Gesamt</b>	33 (100%)	49 (100%)	82 (100%)	<b>1. Einsatz einer externen Strahlentherapie bei skelettalen Ereignissen</b>				Term: Radiation to bone	10 (30,3%)	16 (32,7%)	26 (31,7%)	<b>2. Notwendigkeit eines tumorbedingten orthopädischen Eingriffs</b>				Term: surgery to bone	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>3. Krebsbedingte morbide Ereignisse</b>				<b>Gesamt</b>	12 (36,4%)	13 (26,5%)	25 (30,5%)	Term: Spinal Cord Compression	3	3	6	
	<b>Niraparib/AAP (N=92)</b>	<b>AAP (N=88)</b>	<b>Gesamt (N=180)</b>																																											
<b>Gesamtpunkt und Komponenten</b>	Anzahl der eingegangenen Ereignisse N (%)	Anzahl der eingegangenen Ereignisse N (%)	Anzahl der eingegangenen Ereignisse N (%)																																											
<b>Symptomatische Progression</b>																																														
<b>Gesamt</b>	33 (100%)	49 (100%)	82 (100%)																																											
<b>1. Einsatz einer externen Strahlentherapie bei skelettalen Ereignissen</b>																																														
Term: Radiation to bone	10 (30,3%)	16 (32,7%)	26 (31,7%)																																											
<b>2. Notwendigkeit eines tumorbedingten orthopädischen Eingriffs</b>																																														
Term: surgery to bone	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)																																											
<b>3. Krebsbedingte morbide Ereignisse</b>																																														
<b>Gesamt</b>	12 (36,4%)	13 (26,5%)	25 (30,5%)																																											
Term: Spinal Cord Compression	3	3	6																																											

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>				
	Term: Symptomatic or Pathological Fracture	1	3	4	
	Term: Urinary obstructive events	4	4	8	
	Term: Other urinary symptoms	4	3	7	
	Term: Acute Kidney Injury	0	0	0	
	<b>4. Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen</b>				
	Term: Cancer pain requiring change in systemic therapy	7 (21,2%)	17 (34,7%)	24 (29,3%)	
	<b>5. Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe</b>				
	Term: Other cancer-related procedure	4 (12,1%)	3 (6,1%)	7 (8,5%)	
	<p><i>Erhebung:</i></p> <p>Der Endpunkt wurde kontinuierlich vom Beginn des Screenings bis zum Ende der Follow-up-Phase erhoben. So wurde der Patient jeweils zu den Routineuntersuchungsterminen nach neu aufgetretenen oder veränderten Symptomen seit der letzten Untersuchung befragt. Ebenfalls war es möglich, dass Patienten jederzeit den behandelnden Prüfarzt aufsuchen konnten, wenn Symptome neu aufgetreten sind bzw. sich verschlechtert haben. Da der Endpunkt in 4 von 5 Komponenten (außer Komponente 3) bedingt, dass sowohl ein patientenrelevantes Morbiditätsereignis vorliegt als auch eine therapeutische Konsequenz aufgrund dieses Symptomereignisses erforderlich ist, musste in den Fällen, in denen das Symptomereignis und die assoziierte therapeutische Konsequenz vor dem Untersuchungstermin auftritt, das Datum des Ereignisses retrospektiv erfasst werden.</p> <p>Der Prüfarzt konnte im Rahmen des eCRF dabei sowohl das Datum des symptomatischen Progressionsereignisses als auch das Datum der assoziierten therapeutischen</p>				

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Konsequenz angeben. Für den Zeitraum zwischen dem Beginn der Symptomatik und der nachfolgenden assoziierten Intervention zeigt sich eine vergleichbare Dauer zwischen den Behandlungsarmen. Durchschnittlich betrug der Zeitraum jeweils 36 Tage im Interventionsarm und 41 Tage im Kontrollarm. Aus diesem Grund und weil die Erhebung des Endpunktes im Rahmen der doppelblinden Studie in beiden Behandlungsarmen gleich erfolgt, führt die Erfassung der Ereignisse im Endpunkt „Symptomatische Progression“ nicht zu einer systematischen Verzerrung des relativen Effektes zwischen den beiden Studienarmen.</p> <p><b>c. Sensitivitätsanalyse zur Operationalisierung der Komponente „Krebsbedingte morbide Ereignisse“</b></p> <p><u>Zitat Nutzenbewertung:</u></p> <p><i>„Insbesondere die Komponente der Morbiditätsereignisse macht einen relevanten Anteil am Gesamtendpunkt aus (siehe die ergänzende Darstellung der Ergebnisse in I Anhang E), sodass ohne weitere Informationen der Endpunkt nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden kann.“ (S. I. 46, Z. 33ff)</i></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p><i>„Für die vorliegende Operationalisierung des Endpunkts symptomatische Progression bleibt unklar, ob alle eingegangenen Ereignisse (insbesondere zu [der Komponente] „krebsbedingte Morbiditätsereignisse“) [...] zwangsläufig patientenrelevant sind. [...] So werden im eCRF beispielhaft Ereignisse wie Harndrang, Zystitis oder Hämaturie genannt, die im Vergleich zu anderen Ereignissen wie Frakturen, Rückenmarkskompression und Tumorsymptomen, die mit einer Strahlentherapie oder Operation verbunden sind, als weniger schwer einzuordnen sind.“ (S. I. 46, Z. 22ff)</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Janssen-Cilag liefert mit der Stellungnahme eine Sensitivitätsanalyse, welche die Operationalisierung der Komponente 3 „Krebsbedingte morbide Ereignisse“ differenziert hinsichtlich der Symptomschwere betrachtet. In dieser Komponente werden Morbiditätsereignisse, die keine zwingende therapeutische Konsequenz bedingen, separat für den Endpunkt „Symptomatische Progression“ erfasst. Die Sensitivitätsanalyse berücksichtigt ausschließlich Rückenmarkskompressionsereignisse sowie symptomatische und/oder pathologische Frakturen, die mit der Erkrankung assoziiert sind. Nachfolgend wird die Operationalisierung dieser Komponente erläutert.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>In die Auswertung der Komponente „Krebsbedingte morbide Ereignisse“ in der Zielpopulation gingen die im eCRF vorgesehenen „Terms“, mit der folgenden Anzahl der Ereignisse (für die jeweils zuerst aufgetretenen Ereignisse in dieser Komponente), ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spinal Cord Compression (n=7)</li> <li>• Symptomatic or Pathological Fracture (n=5)</li> <li>• Urinary obstructive events (including urinary retention, hydronephrosis, etc.) (n=13)</li> <li>• Other urinary symptoms (lower urinary tract symptoms, dysuria, urinary urgency, cystitis, hematuria, etc.) (n=7)</li> <li>• Acute Kidney Injury (n=1)</li> </ul> <p>In der Komponente „Krebsbedingte morbide Ereignisse“ sind in der Zielpopulation insgesamt 33 Ereignisse aufgetreten (von den 33 Ereignissen gingen 25 Ereignisse in die Analyse des Gesamtpunktes als erstes Ereignis ein [Tabelle 1]). In beiden Behandlungsarmen ist die Häufigkeit der aufgetretenen Ereignisse für diese Komponente (N=33; Niraparib/AAP n=16 vs. AAP n=17) ausgeglichen.</p> <p>Für die zwei in der Komponente „Krebsbedingte morbide Ereignisse“ definierten „Terms“ <i>Spinal Cord Compression</i> und <i>Symptomatic or Pathological Fracture</i> kann unzweifelhaft von einer schweren Symptomatik ausgegangen werden. Um den Einfluss der anderen „Terms“ in dieser Komponente (<i>Urinary obstructive events, Other urinary symptoms, Acute Kidney Injury</i>) zu quantifizieren, werden in einer Sensitivitätsanalyse in der Komponente „Krebsbedingte morbide</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
	<p>Ereignisse“ ausschließlich Rückenmarkskompressionsereignisse sowie symptomatische und/oder pathologische Frakturen, die mit der Erkrankung assoziiert sind, ausgewertet (Tabelle 2).</p> <p>Tabelle 2: Sensitivitätsanalyse – Endpunkt „Symptomatische Progression“ (Komponente „Krebsbedingte morbide Ereignisse“ umfasst ausschließlich Rückenmarkskompressionsereignisse sowie symptomatische und pathologische Frakturen, die mit der Erkrankung assoziiert sind)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>Zielpopulation HR [KI 95%]<sup>a</sup>, p-Wert; (n=NIRA/AAP [N=92] vs. N=AAP [N=88])</th> <th>Subgruppe (ohne vorherige Chemotherapie) HR [KI 95%]<sup>a</sup>, p-Wert; (n=NIRA/AAP [N=66] vs. N=AAP [N=61])</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Symptomatische Progression (wie in Modul 4)<sup>b</sup></b></td> <td>0,51 [0,33; 0,79]; p=0,0027; (n=33 vs. N=49)</td> <td>0,49 [0,28; 0,85]; p=0,0116; (n=22 vs. N=31)</td> </tr> <tr> <td>Sensitivitätsanalyse: Symptomatische Progression (Morbide Ereignisse)<sup>c</sup></td> <td>0,48 [0,29; 0,79]; p=0,0036; (n=25 vs. N=41)</td> <td>0,43 [0,23; 0,81]; p=0,0097; (n=15 vs. N=25)<sup>d</sup></td> </tr> <tr> <td><b>Komponente 3 „Krebsbedingte morbide Ereignisse“ (wie in Modul 4)<sup>b</sup></b></td> <td>0,81 [0,41; 1,60] p=0,5402; (16 vs. 17)</td> <td>0,88 [0,39; 2,0]; p=0,7604; (12 vs. 11)</td> </tr> <tr> <td>Sensitivitätsanalyse: Komponente 3 „Krebsbedingte morbide Ereignisse“<sup>c</sup></td> <td>0,64 [0,20; 2,01]; p=0,4408; (n=5 vs. N=7)</td> <td>0,61 [0,14; 2,75]; p=0,5236; (n=3 vs. N=4)</td> </tr> <tr> <td><b>Symptomatische Progression inkl. „chronische Opioidgabe“ (wie in Modul 4)<sup>b</sup></b></td> <td>0,48 [0,31; 0,73]; p=0,0007; (n=35 vs. N=54)</td> <td>0,46 [0,27; 0,77]; p=0,0032; (n=24 vs. N=35)</td> </tr> <tr> <td>Sensitivitätsanalyse: Symptomatische Progression (Morbide Ereignisse) und zusätzliche Berücksichtigung der „chronischen Opioidgabe“<sup>c</sup></td> <td>0,46 [0,30; 0,75]; p=0,0015; (n=28 vs. N=46)</td> <td>0,42 [0,24; 0,77]; p=0,0044; (n=18 vs. N=29)<sup>e</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen. Ein HR &lt; 1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. b: Korrespondierende KMK dargestellt in Modul 4 zur Nutzenbewertung</p>	Endpunkt	Zielpopulation HR [KI 95%] <sup>a</sup> , p-Wert; (n=NIRA/AAP [N=92] vs. N=AAP [N=88])	Subgruppe (ohne vorherige Chemotherapie) HR [KI 95%] <sup>a</sup> , p-Wert; (n=NIRA/AAP [N=66] vs. N=AAP [N=61])	<b>Symptomatische Progression (wie in Modul 4)<sup>b</sup></b>	0,51 [0,33; 0,79]; p=0,0027; (n=33 vs. N=49)	0,49 [0,28; 0,85]; p=0,0116; (n=22 vs. N=31)	Sensitivitätsanalyse: Symptomatische Progression (Morbide Ereignisse) <sup>c</sup>	0,48 [0,29; 0,79]; p=0,0036; (n=25 vs. N=41)	0,43 [0,23; 0,81]; p=0,0097; (n=15 vs. N=25) <sup>d</sup>	<b>Komponente 3 „Krebsbedingte morbide Ereignisse“ (wie in Modul 4)<sup>b</sup></b>	0,81 [0,41; 1,60] p=0,5402; (16 vs. 17)	0,88 [0,39; 2,0]; p=0,7604; (12 vs. 11)	Sensitivitätsanalyse: Komponente 3 „Krebsbedingte morbide Ereignisse“ <sup>c</sup>	0,64 [0,20; 2,01]; p=0,4408; (n=5 vs. N=7)	0,61 [0,14; 2,75]; p=0,5236; (n=3 vs. N=4)	<b>Symptomatische Progression inkl. „chronische Opioidgabe“ (wie in Modul 4)<sup>b</sup></b>	0,48 [0,31; 0,73]; p=0,0007; (n=35 vs. N=54)	0,46 [0,27; 0,77]; p=0,0032; (n=24 vs. N=35)	Sensitivitätsanalyse: Symptomatische Progression (Morbide Ereignisse) und zusätzliche Berücksichtigung der „chronischen Opioidgabe“ <sup>c</sup>	0,46 [0,30; 0,75]; p=0,0015; (n=28 vs. N=46)	0,42 [0,24; 0,77]; p=0,0044; (n=18 vs. N=29) <sup>e</sup>	
Endpunkt	Zielpopulation HR [KI 95%] <sup>a</sup> , p-Wert; (n=NIRA/AAP [N=92] vs. N=AAP [N=88])	Subgruppe (ohne vorherige Chemotherapie) HR [KI 95%] <sup>a</sup> , p-Wert; (n=NIRA/AAP [N=66] vs. N=AAP [N=61])																					
<b>Symptomatische Progression (wie in Modul 4)<sup>b</sup></b>	0,51 [0,33; 0,79]; p=0,0027; (n=33 vs. N=49)	0,49 [0,28; 0,85]; p=0,0116; (n=22 vs. N=31)																					
Sensitivitätsanalyse: Symptomatische Progression (Morbide Ereignisse) <sup>c</sup>	0,48 [0,29; 0,79]; p=0,0036; (n=25 vs. N=41)	0,43 [0,23; 0,81]; p=0,0097; (n=15 vs. N=25) <sup>d</sup>																					
<b>Komponente 3 „Krebsbedingte morbide Ereignisse“ (wie in Modul 4)<sup>b</sup></b>	0,81 [0,41; 1,60] p=0,5402; (16 vs. 17)	0,88 [0,39; 2,0]; p=0,7604; (12 vs. 11)																					
Sensitivitätsanalyse: Komponente 3 „Krebsbedingte morbide Ereignisse“ <sup>c</sup>	0,64 [0,20; 2,01]; p=0,4408; (n=5 vs. N=7)	0,61 [0,14; 2,75]; p=0,5236; (n=3 vs. N=4)																					
<b>Symptomatische Progression inkl. „chronische Opioidgabe“ (wie in Modul 4)<sup>b</sup></b>	0,48 [0,31; 0,73]; p=0,0007; (n=35 vs. N=54)	0,46 [0,27; 0,77]; p=0,0032; (n=24 vs. N=35)																					
Sensitivitätsanalyse: Symptomatische Progression (Morbide Ereignisse) und zusätzliche Berücksichtigung der „chronischen Opioidgabe“ <sup>c</sup>	0,46 [0,30; 0,75]; p=0,0015; (n=28 vs. N=46)	0,42 [0,24; 0,77]; p=0,0044; (n=18 vs. N=29) <sup>e</sup>																					



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p> <div data-bbox="280 528 1442 612" style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> <p>c: Korrespondierende KMK dargestellt in Anlage 2 zur Stellungnahme  d: Subgruppe der Patienten <u>mit</u> vorheriger Chemotherapie: HR: 0,62 [0,28; 1,37]; p=0,2371  e: Subgruppe der Patienten <u>mit</u> vorheriger Chemotherapie: HR: 0,63 [0,29; 1,38]; p=0,2488</p> </div> <p>Wie in Tabelle 2 dargestellt, ist zu erkennen, dass die Effektschätzer sowohl für die Sensitivitätsanalyse des gesamten Endpunktes als auch für die Komponente 3 „Krebsbedingte morbide Ereignisse“ vergleichbar zu den bereits im Dossier zur Nutzenbewertung von Niraparib dargestellten Effekten sind. Auf der Ebene des kombinierten Endpunktes „Symptomatische Progression“ zeigt die Sensitivitätsanalyse einen signifikanten Vorteil durch Niraparib (HR: 0,48 [0,29; 0,79]; p=0,0036), der in der Subgruppe ohne vorherige Chemotherapie ebenfalls deutlich ist (HR: 0,43 [0,23; 0,81]; p=0,0097). Auch bei Berücksichtigung der schweren Morbiditätsereignisse, Rückenmarkskompressionsereignisse sowie symptomatische und pathologische Frakturen, für die Analyse der symptomatischen Progression inklusive der chronischen Opioidgabe als weiteres Progressionsereignis, zeigt sich ein zum im Dossier dargestellten vergleichbarer Effektschätzer.</p> <p>Insgesamt umfasst die Komponente 3 „Krebsbedingte morbide Ereignisse“ wichtige Symptome, die unabhängig von einer zwingenden therapeutischen Konsequenz zur Erfassung einer symptomatischen Progression patientenrelevant sind. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zeigen, dass die ausschließliche Berücksichtigung der Symptomatik Rückenmarkskompressionsereignisse sowie symptomatische und/oder pathologische Frakturen ebenfalls zu vergleichbaren, konsistenten Effekten im Endpunkt „Symptomatische Progression“ führt.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>d. Verknüpfung der Initiierung einer systemischen Krebs- bzw. supportiven Therapie mit der Schmerzsymptomatik</b></p> <p><b>C.</b></p> <p><u>Zitat Nutzenbewertung:</u></p> <p><i>„Darüber hinaus ist, wie bereits in vorangegangenen Nutzenbewertungen beschrieben [12,13], die Verknüpfung der Initiierung einer systemischen Therapie mit der Symptomatik, wie in der Studie erfolgt, unzureichend, um die Ereignisse der symptomatischen Progression hinreichend sensitiv zu erfassen.“ (S. I. 47, Z. 9ff)</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Wie in Kapitel 1a dieser Stellungnahme beschrieben, wurde die zweite Komponente des Endpunktes aus der Studie SPARTAN für die Studie MAGNITUDE auf Krebschmerzen eingegrenzt („Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen“ [Komponente 4]). Dadurch werden in dieser Komponente ausschließlich Schmerzen als schwere krankheitsspezifische symptomatische Ereignisse gezählt und nicht die Verschlechterung anderer krankheitsbezogener Symptome. Andere, nicht ausschließlich schmerzbezogene, symptomatische Progressionsereignisse, die <i>auch</i> mit Schmerzen verbunden sein konnten, werden in den Komponenten 1,2,3 und 5 erfasst.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hintergrund der Verknüpfung der Initiierung einer systemischen Krebstherapie mit der Symptomatik (wie in Komponente 4) ist, dass es sich bei den Patienten trotz des palliativen Erkrankungsstadium regelhaft um eine Population handelt, bei der eine große Mehrheit von Patienten auch nach einer symptomatischen Progression gesundheitlich in der Lage ist, eine weitere systemische Krebstherapie zu erhalten. Der G-BA merkt dazu in den Tragenden Gründen zu Apalutamid (Verfahren D-538) an, dass vor dem Hintergrund des langen Krankheitsverlaufs beim Prostatakarzinom in diesem Stadium und des in der Regel guten Allgemeinzustands der Patienten, der Ansatz, hinsichtlich der Ereignisse der Schmerzprogression eine Relevanzschwelle zu definieren, prinzipiell nachvollzogen werden kann (1). Aus Sicht von Janssen-Cilag ist mit der patientenindividuellen Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie allein aufgrund von Schmerzen eine entsprechende Relevanzschwelle für diese Komponente 4 gegeben. Durch die Definition einer Relevanzschwelle gehen symptomatische Progressionsereignisse nur dann in die Auswertung ein, sofern die Schwere des Ereignisses eine therapeutische Konsequenz erfordert, sodass sichergestellt ist, dass alle auswertungsrelevanten Ereignisse in den Komponenten von vergleichbarer Schwere sind.</p> <p>Um ebenso Patienten zu berücksichtigen, die sich gegen eine neue systemische Krebstherapie, aber für eine supportive, symptomlindernde Therapie entscheiden, wurde</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die medikamentöse Schmerztherapie in einer Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der chronischen Opioidgabe als Relevanzschwelle ausgewertet. Mit dieser Analyse wurde eine entsprechende Anmerkung des IQWiG hierzu berücksichtigt (2). Dabei stellt die Opioidgabe im WHO-Stufenschema zur medikamentösen Behandlung von Schmerzen in der Schmerztherapie für „mäßig starke“ und „starke“ Schmerzen die höchsten Stufen dar (3). Die S3-Leitlinie empfiehlt ebenfalls für die supportive Therapie eine medikamentöse Behandlung von Tumorschmerzen auf Basis des Stufenschemas der WHO auszurichten (3). Dabei gilt die Opioidgabe in Deutschland als Goldstandard der stärksten Schmerztherapie, wenn ein Nicht-Opioid-Analgetikum nicht ausreichend ist. Auf dieser Grundlage stellt die chronische Opioidgabe für die vorliegenden Analysen eine konservative Auswertung unter Berücksichtigung der Schmerzen für den Endpunkt „Symptomatische Progression“ dar. Dadurch wurden Patienten mit supportiven, symptomlindernden Maßnahmen systematisch erfasst. Für diese Sensitivitätsanalyse des Endpunktes „Symptomatische Progression“ unter Berücksichtigung der chronischen Opioidgabe als weiteres Progressionsereignis zeigen sich konsistente Ergebnisse mit einem statistisch signifikanten Vorteil für Niraparib (HR: 0,46 [0,27; 0,77]; p=0,0032; [Niraparib/AAP n=24 vs. AAP n=35])</p> <p>Aus Sicht von Janssen-Cilag werden in Komponente 4 nicht durch andere symptomatische Progressionsereignisse ausgelöste Schmerzereignisse messgenau und sensitiv erfasst, gerade weil sie mit einer klinischen Relevanzschwelle, nämlich der Initiierung einer</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>systemischen Krebstherapie (bzw. einer chronischen Opioidgabe als Sensitivitätsanalyse), verbunden sind. Es werden sowohl in der Zielpopulation (HR: 0,28 [0,13; 0,59]; p=0,0009; (Niraparib/AAP n=9 vs. AAP n=26) als auch in der Subgruppe der Patienten ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie (HR: 0,24 [0,10; 0,61]; p=0,0027; [Niraparib/AAP n=6 vs. AAP n=18]) eindeutig statistisch signifikante Vorteile zugunsten des Interventionsarmes gezeigt.</p> <p><u>Zitat Nutzenbewertung:</u></p> <p><i>„Die Erfassung der Komponente „Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen“ wurde erst mit eCRF Version 5 vom 16.01.2020 aufgenommen. Es ist entsprechend davon auszugehen, dass im ersten Jahr nach Rekrutierung diese Komponente nicht erfasst wurde. Der pU macht keine Angaben dazu, wie er damit in der Auswertung dieser Komponente umgeht. Angaben wie viele Patienten zu diesem Zeitpunkt bereits in die Studie eingeschlossen waren und ggf. progredient waren, sind für die Bewertung des Endpunktes erforderlich.“ (S. I. 47, Z. 3ff)</i></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Mit dem zweiten Protokoll-Amendment (30.9.2019) wurde die Operationalisierung für den Endpunkt „Symptomatische Progression“ angepasst. Die Erfassung der Komponente 4 „Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen“ wurde als neue Komponente für den Endpunkt „Symptomatische Progression“ definiert. Diese Anpassung der Operationalisierung fand mit der eCRF Version 5 vom 16.01.2020 Anwendung.</p> <p>Insgesamt wurden bis zum 16.01.2020 n=55 Patienten der Zielpopulation in die Studie MAGNITDUE randomisiert (Niraparib/AAP n=25 vs. AAP n=30). Von diesen Patienten hatten n=5 (Niraparib/AAP n=2 vs. AAP n=3) bis zum 16.01.2020 ein dokumentiertes Ereignis in einer der anderen Komponenten des Endpunktes. N=28 Patienten hatten ein dokumentiertes symptomatisches Progressionsereignis nach dem 16.01.2020 unter der Therapie mit Niraparib (erfasst ab der eCRF Version 5). N=22 der 55 randomisierten Patienten hatten kein dokumentiertes symptomatisches Progressionsereignis und haben bis zum 16.01.2020 auch keine neue systemische Krebstherapie begonnen. In zeitlicher Nähe zur geänderten eCRF Version 5 begann ein Patient (von den N=22) im Kontrollarm eine neue systemische Krebstherapie (06.02.2020). Am 14.01.2020 hat dieser Patient aufgrund einer radiographischen Progression die Therapie abgesetzt.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Insgesamt kann eine systematische Verzerrung durch die spätere Anpassung der Operationalisierung dieser Komponente bei der Erhebung des Endpunktes „Symptomatische Progression“ ausgeschlossen werden, da kein Patient vor der geänderten eCRF Version 5 eine neue systemische Krebstherapie begonnen hat. Eine eventuelle Berücksichtigung des Patienten aus dem Kontrollarm würde aus Sicht von Janssen-Cilag den Effekt zu Gunsten der Therapie mit Niraparib verschieben.</p> <p>Aufgrund der nachgereichten Informationen und der zur Hauptanalyse konsistenten Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse kann der Endpunkt „Symptomatische Progression“ für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>	
	<p><b>2) Hohe Aussagesicherheit der Studienergebnisse</b></p> <p><u>Zitat Nutzenbewertung:</u></p> <p><i>„Unabhängig von den beim Verzerrungspotenzial beschriebenen Aspekten ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse aufgrund der Unsicherheiten, ob für alle Patienten der Studienpopulation eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert war, ob die potenziell verhältnismäßig lange Dauer der HRR-Mutationstestung mit erlaubter Brückentherapie auf den aktuellen Versorgungskontext übertragbar ist und ob für alle</i></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>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.“ (S. I. 14, Z. 31ff)</i></p> <p>D.</p> <p><b>a) Patienten mit einer taxanhaltigen Retherapie nicht Teil des Anwendungsgebietes</b></p> <p><u>Zitat Nutzenbewertung:</u></p> <p><i>„Das Vorgehen des pU ist sachgerecht. Unklar bleibt jedoch, ob für die Patienten mit vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie ggf. eine Retherapie mit Chemotherapie klinisch indiziert gewesen wäre (ggf. mit Cabazitaxel). Detaillierte Angaben, weswegen für die Patienten mit einer vorherigen taxanbasierten Chemotherapie eine weitere taxanbasierte Chemotherapie (insbesondere Cabazitaxel) nicht geeignet war, liegen nicht vor.“ (S. I. 12, Z. 30ff)</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet können bereits in früheren Krankheitsstadien eine Chemotherapie erhalten haben. In den Leitlinien liegen zwar keine Empfehlungen für eine Standardtherapiesequenz vor, allerdings wird vornehmlich</p>	<p>Niraparib/Abirateronacetat ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zugelassen für Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. Eine fehlende Indikation für eine Chemotherapie war in der Studie MAGNITUDE jedoch kein explizites Einschlusskriterium. Es war lediglich vorgegeben, dass nur asymptomatische oder mildsymptomatische Patienten, operationalisiert als BPI-SF Item 3 Score zu Baseline <math>\leq 3</math>, eingeschlossen werden (wenn auch 5 % der Patienten im Kontrollarm der</p>



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>für einen Therapiestrategiewechsel unter Berücksichtigung eines alternativen Wirkmechanismus (Mode of Action) plädiert.</p> <p>Im Zulassungsverfahren wurde die Janssen-Cilag GmbH von der EMA aufgefordert, Daten zu der im Dossier diskutierten Zielpopulation sowie zur komplementären Population der Patienten mit symptomatischer und/oder viszeraler Erkrankung ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie einzureichen. Dieser Zuschnitt (N=180), wie von der EMA im Zulassungsprozess bewertet, stellt die Grundlage für die Analysen der Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung dar. Aus dem European Public Assessment Report (EPAR) zu Akeega® als auch Lynparza® geht hervor, dass ein Therapieversagen unter einer Chemotherapie ebenfalls ein Indikator dafür ist, dass eine Voraussetzung für eine Behandlung mit einer weiteren taxanhaltigen Chemotherapie nicht vorliegt. Die EMA definiert unter dem Begriff der taxanhaltigen Chemotherapien die Behandlungen mit Docetaxel und Cabazitaxel (4). Auf der Basis der angefragten Analysen der EMA geht Janssen-Cilag davon aus, dass die EMA bei der Festlegung des finalen Anwendungsgebietes („bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist“) die Therapie mit Cabazitaxel für diese Patienten als nicht klinisch indiziert ansieht.</p> <p>Aus diesen Gründen geht Janssen-Cilag unter Berücksichtigung der Auffassung der EMA davon aus, dass die Patienten mit einer vorherigen Chemotherapie für eine weitere taxanhaltige Chemotherapie (insbesondere auch mit Cabazitaxel) als direkte Folgetherapie nicht geeignet sind. Diese Patienten gehören daher nicht zum für die Nutzenbewertung relevanten Anwendungsgebiet von Niraparib und werden nicht in der Zielpopulation berücksichtigt. Damit besteht keine</p>	<p>relevanten Teilpopulation zu Baseline einen Wert &gt; 3 aufwiesen).</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Analysen zu einer Teilpopulation der Patienten mit BRCA1/2-Mutation der Kohorte 1 der Studie MAGNITUDE vor, für die nach seiner Ansicht eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert war. Für den Zuschnitt dieser Teilpopulation definiert er, einer Kritik der EMA, ob insbesondere für die Gruppe der symptomatischen Patienten und/oder mit viszeralen Metastasen, die keine vorherige Chemotherapie im mHSPC erhalten haben, eine Chemotherapie die bessere Therapieoption auf der Vergleichsseite darstellen könnte als Abirateronacetat, folgend, zwei Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie, die mild- bzw. asymptomatisch sind (gemessen anhand des BPI-SF Item 3) und</li> </ul>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unsicherheit, ob für alle Patienten der Studienpopulation eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert war.</p>	<p>keine viszerale Metastasen haben (geringe Krankheitslast) und</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie (unabhängig von der Symptomatik oder Krankheitslast).</li> </ul> <p>Gemäß den Angaben zur Vortherapie der Patienten stellte die vorherige taxanhaltige Chemotherapie für alle Patienten eine Therapie mit Docetaxel dar. In der entsprechend zugeschnittenen Teilpopulation verbleiben 92 Patienten im Interventionsarm und 88 Patienten im Kontrollarm.</p> <p>Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers wird insgesamt als sachgerecht erachtet. Eine Unsicherheit verbleibt jedoch insofern, als dass unklar bleibt, ob für die Patienten mit vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie gegebenenfalls eine weitere Chemotherapie klinisch indiziert gewesen wäre</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>b) Brückentherapie mit Abirateron auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar</b></p> <p><u>Zitat Nutzenbewertung:</u></p> <p><i>„Der pU macht keine Angaben dazu, wie lange die Patienten diese Brückentherapie tatsächlich erhalten haben bzw. wie lange die Patienten auf die Ergebnisse der HRR-Mutationstestung tatsächlich warten mussten.“ (S. I. 13, Z. 15ff)</i></p> <p><i>„Es ist unklar, wie sich der Erhalt der Brückentherapie bzw. die potenziell verhältnismäßig lange Wartezeit auf das Testergebnis vor Randomisierung auf die Ergebnisse der Studie auswirkt.“ (S. I. 13, Z. 23f)</i></p>	<p>(insbesondere mit Cabazitaxel). Detaillierte Angaben, weswegen für die Patienten mit einer vorherigen taxanbasierten Chemotherapie eine weitere taxanbasierte Chemotherapie (insbesondere Cabazitaxel) nicht geeignet war, liegen nicht vor.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>„Die oben beschriebenen Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext aufgrund der langen Dauer der Testung werden in der Aussagesicherheit berücksichtigt.“ (S. I. 13, Z. 30ff)</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die Option einer Brückentherapie mit Abirateron wurde angeboten, um insbesondere Patienten mit einem höheren Behandlungsdruck, bei denen jedoch das Testergebnis auf eine Mutation noch ausstand sowie bedingt durch die mit dem Studiendesign verbundenen Wartezeiten bis zur Randomisierung, schnell eine geeignete Therapie zuführen zu können. Eine Therapie mit Abirateron durften die Patienten für einen kurzen Zeitraum (bis zu 4 Monate vor Randomisierung) erhalten. Damit sollte der Zeitraum von der Testung (in der Pre-Screening Phase) bis zur Randomisierung im Anschluss an die Screeningphase zur Sicherstellung einer kontinuierlichen Therapieversorgung überbrückt werden.</p> <p>Für die Zielpopulation lag die Dauer von Beginn der Brückentherapie mit Abirateron bis zur Randomisierung im Interventionsarm im Median bei 1,8 Monaten und im Kontrollarm bei 1,9 Monaten, für die Subgruppe der Patienten ohne vorherige Chemotherapie im Interventionsarm im Median bei 1,7 Monaten und im Kontrollarm bei 1,9 Monaten. In der Versorgungsrealität wird davon ausgegangen, dass die Patienten in der Regel je nach</p>	<p>In die Studie MAGNITUDE wurden erwachsene Patienten mit mCRPC eingeschlossen, die noch keine Behandlung für dieses Stadium erhalten hatten. Hiervon ausgenommen war eine Behandlung von bis zu 4 Monaten vor Randomisierung mit Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zulässig. Der pharmazeutische Unternehmer begründet diese Ausnahme damit, dass in diesem Zeitraum auf die HRR-Mutationen getestet wurde, wobei ein Teil der Patienten jedoch aufgrund eines aggressiveren Verlaufs der Erkrankung eine schnelle Initiierung einer neuen Therapie zur Erkrankungskontrolle benötigt hätte. In der relevanten Teilpopulation erhielten 25 % der Patienten im Interventionsarm und 20 % der Patienten im Vergleichsarm eine Brückentherapie. Angaben dazu, wie lange die Patienten auf die</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Versorgungssituation im niedergelassenen Bereich oder Klinikzentrum bzw. in Abhängigkeit der Qualität der Biomarkerprobe ebenfalls bis zu 6 Wochen auf ihr Testergebnis warten.</p> <p>Unter Berücksichtigung der tatsächlichen Dauer der Brückentherapie von im Median &lt; 2 Monate zur Sicherstellung einer kontinuierlichen Therapieversorgung bis zur Randomisierung insbesondere bei Patienten mit einem höheren Behandlungsdruck sieht Janssen-Cilag die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext als gegeben.</p> <p><b>c) Adäquater Einsatz einer begleitenden Strahlentherapie mit oder ohne symptomatisches Progressionsereignis</b></p> <p><u>Zitat Nutzenbewertung:</u></p>	<p>Ergebnisse der HRR-Mutationstestung tatsächlich warten mussten, liegen nicht vor.</p> <p>Insgesamt wird der eingeräumte Zeitraum von bis zu 4 Monaten bis zum Vorliegen der Ergebnisse der HRR-Testung als unverhältnismäßig lang eingeschätzt. Aus der potentiell langen Dauer der Testung ergibt sich eine Unsicherheit bezüglich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p><i>„Darüber hinaus bleibt für die Komponente Einsatz einer externen Strahlentherapie bei skelettalen Ereignissen unklar, ob eine palliative Strahlentherapie im gesamten Studienverlauf uneingeschränkt möglich war. Die im Textabschnitt „Adäquate Behandlung von Knochenmetastasen“ in Abschnitt I 3.1.2 beschriebene Unsicherheit betrifft diese Komponente des Endpunktes der symptomatischen Progression entsprechend gleichermaßen.“ (S. I. 47, Z. 27ff)</i></p> <p><i>„Gemäß Studienprotokoll der Studie MAGNITUDE war eine Radiotherapie bis Protokollversion 2 (vom 30.09.2019) jedoch nicht erlaubt. Danach war eine palliative Radiotherapie zwar erlaubt, jedoch nur in Einzelfällen in Absprache mit dem Sponsor. Es bleibt unklar ob bzw. bei wie vielen Patienten diese Einschränkung dazu geführt hat, dass Knochenmetastasen ggf. nicht adäquat behandelt wurden. [...] Andere Begleitbehandlungen von Knochenmetastasen (z. B. Bisphosphonate und Denosumab) waren jedoch nicht eingeschränkt. Die verbleibende Unsicherheit wird in der Aussagesicherheit berücksichtigt.“ (S. I. 14, Z. 5ff)</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Allen Patienten der Studie MAGNITUDE stand eine begleitende Strahlentherapie jederzeit während der Studie (auch vor Protokoll Amendment 2) offen. Keinem Patienten wurde diese Therapie im Studienverlauf verweigert.</p> <p>Zur Sicherstellung der Abgrenzung hinsichtlich des Grundes für den Einsatz einer Strahlentherapie wurde im Protokoll Amendment 2 explizit klargestellt, dass diesbezüglich eine Absprache mit dem Sponsor erfolgen sollte. So war es möglich, die</p>	<p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird eine adäquate Begleitbehandlung von Knochenmetastasen vorausgesetzt (z. B. Einsatz von Bisphosphonaten, Denosumab, Bestrahlung). Gemäß Studienprotokoll der Studie MAGNITUDE war eine Radiotherapie bis Protokollversion 2 jedoch nicht erlaubt. Danach war eine palliative Radiotherapie zwar erlaubt,</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Initiierung einer begleitenden Strahlentherapie entweder der Kategorie „Strahlentherapie als palliative Begleittherapie“ oder der Kategorie „Symptomatisches Progressionsereignis“ exakt zuzuordnen und entsprechend zu dokumentieren. Der Einsatz einer Strahlentherapie als Progressionsereignis aufgrund neuer symptomatischer Metastasierung wurde im Rahmen der Auswertung für den Endpunkt „Symptomatische Progression“ erfasst. In der Komponente 1 wurden alle Strahlentherapien aufgrund skelettaler Ereignisse dokumentiert. In der Komponente 5 wurden alle Strahlentherapien aufgrund nicht-skelettaler Ereignisse dokumentiert.</p> <p>Insgesamt erhielten im Rahmen der Studie MAGNITUDE in der Zielpopulation n=4 Patienten (Niraparib/AAP n=3 vs. AAP n=1) eine begleitende palliative Strahlentherapie aufgrund bereits vor Studienbeginn existierender Metastasierung. Bei n=3 Patienten (Niraparib/AAP n=2 vs. AAP n=1) wurde eine Protokollabweichung dokumentiert, da eine palliative Strahlentherapie ohne Rücksprache mit dem Sponsor eingeleitet wurde. Da diese Strahlentherapie nicht wegen bereits vorhandener Metastasen angewendet wurde, sondern aufgrund neuer Progressionssymptomatik, wurden alle drei Patienten mit vorliegender Krankheitsprogression im Rahmen der Auswertung für den Endpunkt „Symptomatische Progression“ mitberücksichtigt.</p> <p>Durch die Absprache mit dem Sponsor wurde sichergestellt, dass in den Komponenten „Einsatz einer externen Strahlentherapie bei skelettalen Ereignissen“ (Komponente 1) und „Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe“ bei Tumorsymptomen, die nicht das</p>	<p>jedoch nur in Einzelfällen in Absprache mit dem Sponsor. Es bleibt auch unter Berücksichtigung des Stellungnahmeverfahrens unklar ob bzw. bei wie vielen Patienten diese Einschränkung dazu geführt hat, dass Knochenmetastasen ggf. nicht adäquat behandelt wurden. Andere Begleitbehandlungen von Knochenmetastasen (z. B. Bisphosphonate und Denosumab) waren hingegen nicht eingeschränkt.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Skelett betreffen (Komponente 5), alle relevanten symptomatischen Progressionsereignisse, die eine Strahlentherapie erforderten, erfasst wurden.</p> <p>Insgesamt erfolgte eine angemessene Behandlung von vorliegenden Knochenmetasten sowohl durch eine begleitende Strahlentherapie als auch durch eine medikamentöse Begleitbehandlung (z.B. Bisphosphonate und Denosumab). Es besteht somit keine Unsicherheit hinsichtlich der adäquaten Behandlung von Knochenmetastasen und der Erfassung von Progressionsereignissen im Endpunkt „Symptomatische Progression“.</p> <p><b>d) Hohe Aussagesicherheit für den Überlebensvorteil unter Niraparib für Patienten ohne vorherige Chemotherapie</b></p> <p>Zitat Nutzenbewertung:</p> <p><i>"Zusammenfassend gibt es für Patienten ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie mit unvorbehandeltem mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Niraparib/Abirateronacetat + P gegenüber Abirateronacetat + P. Für Patienten mit vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber Abirateronacetat + P, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt." (S. I. 17, Z. 25 ff)</i></p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der bewertungsrelevanten Teilpopulation der Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert war, ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon im Vergleich zum Kontrollarm. Das Ausmaß des erzielten Vorteils im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.</p>



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>[...]</p> <p><i>„diese Patienten bereits in einem früheren Stadium des Prostatakarzinoms eine höhere Krankheitslast hatten, was zur klinischen Indikation der Chemotherapie geführt hatte“ (S. I. 57, Z. 10ff)</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die Kombination mit Niraparib zeigt in allen Nutzenkategorien für die dargestellte Zielpopulation Vorteile, die nicht durch die Verträglichkeit in Frage gestellt werden.</p> <p>Für die vom IQWiG diskutierte Interaktion im Endpunkt Gesamtüberleben für die Subgruppe der Patienten mit und ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie kann eine biologische Rationale nicht ausgeschlossen werden. Insbesondere bei Patienten mit vorheriger Chemotherapie kann angenommen werden, dass diese Patienten, wie das IQWiG anführt, bereits in einem früheren Stadium des Prostatakarzinoms eine höhere Krankheitslast hatten, was zu einer früheren klinischen Indikation der Chemotherapie geführt hatte.</p> <p>Für die Patienten in der Subgruppe ohne vorherige Chemotherapie zeigt die Studie MAGNITUDE einen erheblichen Überlebensvorteil (HR:0,46 [0,28; 0,75]; p=0,001) mit einer hohen Aussagesicherheit.</p>	<p>In den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „vorherige taxanhaltige Chemotherapie“ (ja vs. nein; p = 0,029). Für Patienten ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon. Für Patienten mit vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Die vorliegende Effektmodifikation basiert allerdings auf vergleichsweise geringen Patientenzahlen in den Subgruppen. Gemäß den Stellungnahmen der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren ist zudem keine biologische Rationale für diese Effektmodifikation erkennbar.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Janssen geht auf die genannten Punkte ein und zeigt, dass in der Analysepopulation nur Patienten berücksichtigt wurden, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. Die tatsächliche Dauer der Brückentherapie von im Median &lt; 2 Monate in der Studie MAGNITUDE spiegelt die Versorgungsrealität adäquat wider, sodass die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Ebenso war eine begleitende Strahlentherapie für alle Patienten in der Studie MAGNITUDE uneingeschränkt möglich, sodass keine Unsicherheit für die adäquate Begleitbehandlung von Knochenmetastasen und bezüglich des Endpunktes „Symptomatische Progression“ besteht. Mit dieser Klarstellung kann für die Studie MAGNITUDE von einer hohen Aussagesicherheit ausgegangen werden.</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung wird die Effektmodifikation durch das Merkmal „vorherige taxanhaltige Chemotherapie“ als nicht hinreichend angesehen, um entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten.</p>
	<p><b><u>Ergänzende Anmerkungen</u></b></p> <p><b>a) Ergänzende Informationen zu den Folgetherapien</b></p> <p><u>Zitat Nutzenbewertung:</u></p> <p><i>„Es bleibt unklar, wie viele der Patienten keine Folgetherapie erhalten haben, obwohl diese für sie infrage gekommen wäre. So haben 79 % der Patienten die Therapie abgebrochen (siehe Tabelle 9), eine Folgetherapie erhalten haben im Mittel etwa 20 % weniger Patienten.“ (S. I. 42, Z. 19ff)</i></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b><u>Anmerkung:</u></b></p> <p>Insgesamt brachen in der Zielpopulation 143 (79,4%) Patienten die Studienmedikation ab, davon sind 65 Patienten (70,6%) im Interventionsarm und 78 Patienten (88,6%) im Kontrollarm. Wie in Modul 4 beschrieben, erhielten zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts 43 (46,7%) Patienten im Interventionsarm und 61 (69,3%) im Kontrollarm eine Folgetherapie. Das bedeutet, dass 39 Patienten keine Folgetherapie nach dem Abbruch der Studienmedikation erhielten. Von diesen Patienten haben 36 Patienten (n=21 im Interventionsarm und n=15 im Kontrollarm, siehe Tabelle 3) die Therapie aufgrund von Tod abgebrochen, sodass keine Folgetherapie gestartet werden konnte. Bei den anderen 3 Patienten war eine Nachverfolgung nicht möglich, aufgrund des Widerrufs zum Einverständnis zur Studie oder Lost-to-follow up.</p> <p><b>b) Ergänzende Informationen zu Behandlungsabbruch und Studienabbruch</b></p> <p><b><u>Zitat Nutzenbewertung:</u></b></p> <p><i>„e. Keine Angaben für die jeweiligen Behandlungsarme vorhanden. Insgesamt brachen in der Teilpopulation 143 (79 %) Patienten die Studienmedikation ab. Die häufigsten Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren (Angaben je Behandlungsarm</i></p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<p><i>vorhanden): Fortschreiten der Erkrankung (51 % vs. 80 %), Nebenwirkungen (16 % vs. 8 %). (S. I. 37, Tabelle 9 Fußnote e)</i></p> <p><i>f. Keine Angaben für die relevante Teilpopulation vorhanden. Laut Angaben in Modul 5 brachen 55 % vs. 66 % aller Patienten mit BRCA Mutation aus Kohorte 1 die Studie ab. Der häufigste Grund für den Studienabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm war Tod (53 % vs. 62 %).“ (S. I. 37, Tabelle 9 Fußnote f)</i></p> <p><b>Anmerkung:</b> Janssen-Cilag stellt nachfolgend für die Zielpopulation und die Subgruppe detaillierte Informationen für die beiden Behandlungsarme zu den Therapie- und Studienabbrüchen dar.</p> <p><b>Zielpopulation</b></p> <p>Tabelle 31: Detaillierte Übersicht der Therapieabbrüche in der Zielpopulation</p> <table border="1" data-bbox="280 1273 1393 1374"> <thead> <tr> <th>Gründe für den Therapieabbruch</th> <th>Niraparib/AAP (N=92)</th> <th>AAP (N=88)</th> <th>Gesamt (N=180)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Unerwünschtes Ereignis</td> <td>12</td> <td>6</td> <td>18</td> </tr> </tbody> </table>	Gründe für den Therapieabbruch	Niraparib/AAP (N=92)	AAP (N=88)	Gesamt (N=180)	Unerwünschtes Ereignis	12	6	18	
Gründe für den Therapieabbruch	Niraparib/AAP (N=92)	AAP (N=88)	Gesamt (N=180)							
Unerwünschtes Ereignis	12	6	18							

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																								
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>																																												
	<table border="1"> <tr> <td>Progress</td> <td>47</td> <td>70</td> <td>117</td> </tr> <tr> <td>- davon Tod</td> <td>21</td> <td>15</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>Ablehnung der Studienmedikation</td> <td>4</td> <td>2</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>Andere</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td>65</td> <td>78</td> <td>143</td> </tr> </table> <p>Insgesamt brachen in der Zielpopulation 143 (79,4%) Patienten die Studienmedikation ab, davon 65 Patienten (70,6%) im Interventionsarm und 78 Patienten (88,6%) im Kontrollarm.</p> <p>Tabelle 42: Detaillierte Übersicht der Studienabbrüche in der Zielpopulation</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Gründe für den Studienabbruch</th> <th>Niraparib/AAP (N=92)</th> <th>AAP (N=88)</th> <th>Gesamt (N=180)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tod</td> <td>44</td> <td>57</td> <td>101</td> </tr> <tr> <td>Kein Follow-up möglich</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Widerruf der Einverständniserklärung</td> <td>0</td> <td>3</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td>45</td> <td>61</td> <td>106</td> </tr> </tbody> </table> <p>Insgesamt brachen in der Zielpopulation 106 (58,9%) Patienten die Studie ab, davon 45 Patienten (48,9%) im Interventionsarm und 61 Patienten (69,3%) im Kontrollarm.</p> <p><b>Subgruppe der Patienten ohne vorherige Chemotherapie</b></p> <p>Tabelle 345: Detaillierte Übersicht der Therapieabbrüche in der Subgruppe der Patienten ohne vorherige Chemotherapie</p>	Progress	47	70	117	- davon Tod	21	15	36	Ablehnung der Studienmedikation	4	2	6	Andere	2	0	2	Gesamt	65	78	143	Gründe für den Studienabbruch	Niraparib/AAP (N=92)	AAP (N=88)	Gesamt (N=180)	Tod	44	57	101	Kein Follow-up möglich	1	1	2	Widerruf der Einverständniserklärung	0	3	3	Gesamt	45	61	106				
Progress	47	70	117																																										
- davon Tod	21	15	36																																										
Ablehnung der Studienmedikation	4	2	6																																										
Andere	2	0	2																																										
Gesamt	65	78	143																																										
Gründe für den Studienabbruch	Niraparib/AAP (N=92)	AAP (N=88)	Gesamt (N=180)																																										
Tod	44	57	101																																										
Kein Follow-up möglich	1	1	2																																										
Widerruf der Einverständniserklärung	0	3	3																																										
Gesamt	45	61	106																																										

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					
	<b>Gründe für den Therapieabbruch</b>	<b>Niraparib/AAP (N=66)</b>	<b>AAP (N=61)</b>	<b>Gesamt (N=127)</b>		
	Unerwünschtes Ereignis	10	6	16		
	Progress	27	48	75		
	- davon Tod	14	12	26		
	Ablehnung der Studienmedikation	3	1	4		
	Andere	2	0	2		
	<b>Gesamt</b>	<b>42</b>	<b>55</b>	<b>97</b>		
	<p>Insgesamt brachen in der Subgruppe der Patienten ohne vorherige Chemotherapie 97 (76,4%) Patienten die Studienmedikation ab, davon 42 Patienten (63,6%) im Interventionsarm und 55 Patienten (90,2%) im Kontrollarm.</p>					
	<p>Tabelle 656: Detaillierte Übersicht der Studienabbrüche in der Subgruppe der Patienten ohne vorherige Chemotherapie</p>					
	<b>Gründe für den Studienabbruch</b>	<b>Niraparib/AAP (N=66)</b>	<b>AAP (N=61)</b>	<b>Gesamt (N=127)</b>		
	Tod	26	42	68		
	Kein Follow-up möglich	1	1	2		
	Widerruf der Einverständniserklärung	0	2	2		
	<b>Gesamt</b>	<b>27</b>	<b>45</b>	<b>72</b>		

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Insgesamt brachen in der Subgruppe der Patienten ohne vorherige Chemotherapie 72 (56,7%) Patienten die Studie ab, davon 27 Patienten (40,9%) im Interventionsarm und 45 Patienten (73,8%) im Kontrollarm.</p> <p><b>c) Definition AR-Therapie und Hormontherapie</b></p> <p><u>Zitat Nutzenbewertung:</u> <i>„Der pU macht keine Angaben dazu, welche Wirkstoffe unter die jeweilige Kategorie [AR-gerichtete Therapie und Hormontherapie] fallen.“ (S. I. 37, Tabelle 9 Fußnote c)</i></p> <p><u>Anmerkung:</u> Wie in Modul 4 unter anderem im Modulabschnitt 4.2.5.5.1 zu den Subgruppen dargestellt, fallen unter AR-gerichtete Therapie die folgenden Wirkstoffe: Apalutamid, Darolutamid und Enzalutamid. In der Studie MAGNITUDE wird eine medikamentöse Hormontherapie als Androgendeprivationstherapie mit GnRH-Analoga verstanden.</p> <p><b>d) Stratum-Auswertung zum Endpunkt „Symptomatische Progression“ (Sensitivitätsanalyse)</b></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Zitat Nutzenbewertung:</u></p> <p><i>„Diskrepanz zu den Angaben zu den Patientencharakteristika in Modul 4 A (vgl. auch Tabelle 9), gemäß derer 29 Patienten eine vorherige taxanhaltige Chemotherapie erhalten haben.“ (S. I. 58, Tabelle 16 Fußnote c)</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Diese Diskrepanz ergibt sich aus der unterschiedlichen Zuordnung der Patienten bei der Darstellung der Patientencharakteristika und in den Subgruppenanalysen: Bei der Darstellung der Patientencharakteristika werden die Patienten gemäß Stratum (vorherige taxanhaltige Chemotherapie ja/nein) zugeordnet, bei sämtlichen Subgruppenanalysen nach tatsächlich erhaltener taxanhaltiger Chemotherapie.</p> <p>Bei zwei Patienten im Kontrollarm wurde jedoch keine vorherige Chemotherapie durchgeführt, obwohl sie im Stratum mit einer „vorherigen taxanhaltigen Chemotherapie“ erfasst wurden. Diese Patienten wurden im Dossier daher bei den Patientencharakteristika zu den mit einer Chemotherapie vorbehandelten Patienten gezählt, bei den Subgruppenanalysen jedoch nicht.</p> <p>In der Zielpopulation erhielten im Interventionsarm tatsächlich n=26 eine vorherige taxanhaltige Chemotherapie und n=66 keine vorherige taxanhaltige Chemotherapie. Im Kontrollarm erhielten tatsächlich n=27 Patienten eine vorherige Chemotherapie und n=61 keine vorherige taxanhaltige Chemotherapie. Diese Zuteilung wurde in Tabelle 7 nachgereicht.</p>	



Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
	<p>Tabelle 77: Angepasste Patientencharakteristika für die Zielpopulation für das Kriterium tatsächliche „taxanhaltige Chemotherapie“</p> <table border="1" data-bbox="280 647 1442 874"> <thead> <tr> <th colspan="4">Studie MAGNITUDE (Zielpopulation)</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">Charakteristika</th> <th>Niraparib/AAP</th> <th>AAP</th> <th>Gesamt</th> </tr> <tr> <th>N=92</th> <th>N=88</th> <th>N=180</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Vortherapien</td> </tr> <tr> <td>Taxanhaltige Chemotherapie</td> <td>26 (28,3%)</td> <td>27 (30,7%)</td> <td>53 (29,4%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Für die gesamten Analysen zur Wirksamkeit und Sicherheit für die Subgruppe „taxanhaltige Chemotherapie“ wurden jeweils die Patienten berücksichtigt (Niraparib/AAP n=26 und AAP n=27), deren Vortherapie tatsächlich eine Chemotherapie umfasste, unabhängig von ihrer Zuordnung zum Stratumkriterium.</p> <p>Um zu prüfen, inwieweit es bei Zuordnung gemäß Stratum zu einem Effektunterschied gegenüber der Zuordnung nach tatsächlicher vorheriger Taxangabe (siehe Dossier) kommt, wurden für die Subgruppe „vorherige taxanhaltige Chemotherapie“ die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben nochmals auf Basis der Zuordnung nach dem Stratumkriterium gerechnet, wonach n=29 Patienten im Kontrollarm der Gruppe mit vorheriger Chemotherapie zugeordnet werden, von denen 2 Patienten aber de facto keine vorherige Chemotherapie erhalten hatten; die anderen n=59 Patienten werden der</p>	Studie MAGNITUDE (Zielpopulation)				Charakteristika	Niraparib/AAP	AAP	Gesamt	N=92	N=88	N=180	Vortherapien				Taxanhaltige Chemotherapie	26 (28,3%)	27 (30,7%)	53 (29,4%)	
Studie MAGNITUDE (Zielpopulation)																					
Charakteristika	Niraparib/AAP	AAP	Gesamt																		
	N=92	N=88	N=180																		
Vortherapien																					
Taxanhaltige Chemotherapie	26 (28,3%)	27 (30,7%)	53 (29,4%)																		

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																			
<p>Gruppe ohne vorherige Chemotherapie zugeordnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 dargestellt.</p> <p>Tabelle 88: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse „vorherige taxanhaltige Chemotherapie“ auf Basis der Zuordnung zum Stratumkriterium</p> <table border="1" data-bbox="309 710 1406 1150"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Niraparib/AAP</th> <th colspan="2">AAP</th> <th>Niraparib/AAP vs. AAP</th> </tr> <tr> <th>Patienten mit Ereignis n/N (%)<sup>a</sup></th> <th>Median [95%-KI]<sup>b</sup></th> <th>Patienten mit Ereignis n/N (%)<sup>a</sup></th> <th>Median [95%-KI]<sup>b</sup></th> <th>HR [95%-KI] p-Wert<sup>c</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6"><b>Gesamtüberleben</b></td> </tr> <tr> <td colspan="6">vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,0124</td> </tr> <tr> <td>Ja</td> <td>18/26 (69,2%)</td> <td>25,4 [14,9; 41,9]</td> <td>16/29 (55,2%)</td> <td>31,3 [20,8; NE]</td> <td>1,28 [0,65; 2,54]; p=0,4740; log-rank p=0,4730</td> </tr> <tr> <td>Nein</td> <td>26/66 (39,4%)</td> <td>NE [30,4; NE]</td> <td>42/59 (71,2%)</td> <td>28 [18,4; 33]</td> <td>0,44 [0,27; 0,72]; p=0,0011; log-rank p=0,0008</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.                  b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.                  c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR &lt; 1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an.                  Korrespondierende KMK dargestellt in Anlage 3 zur Stellungnahme</p>				Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI] <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI] <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	<b>Gesamtüberleben</b>						vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,0124						Ja	18/26 (69,2%)	25,4 [14,9; 41,9]	16/29 (55,2%)	31,3 [20,8; NE]	1,28 [0,65; 2,54]; p=0,4740; log-rank p=0,4730	Nein	26/66 (39,4%)	NE [30,4; NE]	42/59 (71,2%)	28 [18,4; 33]	0,44 [0,27; 0,72]; p=0,0011; log-rank p=0,0008
	Niraparib/AAP			AAP		Niraparib/AAP vs. AAP																															
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI] <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI] <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>																																
<b>Gesamtüberleben</b>																																					
vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,0124																																					
Ja	18/26 (69,2%)	25,4 [14,9; 41,9]	16/29 (55,2%)	31,3 [20,8; NE]	1,28 [0,65; 2,54]; p=0,4740; log-rank p=0,4730																																
Nein	26/66 (39,4%)	NE [30,4; NE]	42/59 (71,2%)	28 [18,4; 33]	0,44 [0,27; 0,72]; p=0,0011; log-rank p=0,0008																																

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Ergebnisse dieser zusätzlichen Analysen nach dem Stratumkriterium zeigt konsistente Ergebnisse zu den Analysen im dargestellten Modul 4. Insbesondere für die Subgruppe der Patienten ohne vorherige Chemotherapie zeigen sich statistisch signifikante und erhebliche Effekte sowohl ohne Beachtung des Stratums (HR: 0,46 [0,28; 0,75]; p=0,001) als auch in der nachgereichten Analyse mit Stratum (HR: 0,44 [0,27; 0,72]; p=0,0011).</p> <p><b>e) Ergebnisse für die Endpunkte MDS (SMQ, UEs) und AML (PT, UEs) für die Zielpopulation</b></p> <p><b>E.</b></p> <p><u>Zitat Nutzenbewertung:</u></p> <p><i>„Für die Endpunkte MDS (SMQ, UEs) und AML (PT, UEs) lagen keine Daten zur relevanten Teilpopulation vor. Jedoch trat in der Population aller Patienten mit BRCA-Mutation der Kohorte 1 für den Endpunkt MDS kein Ereignis und für den Endpunkt AML lediglich 1 Ereignis im Vergleichsarm auf.“ (S. I. 16, Z. 15ff)</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Im Endpunkt MDS (SMQ, UEs) trat kein Ereignis in der Zielpopulation auf. Der Endpunkt AML (PT, UEs) ist in Modul 4 umfassend als AESI „Akute myeloische Leukämie“ beschrieben. Dort trat nur ein Ereignis im Kontrollarm mit Abirateron auf.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>f) Klarstellung Diskrepanz Modul 4A und 5</b></p> <p><u>Zitat Nutzenbewertung:</u></p> <p><i>„Zeit zwischen mCRPC-Diagnose bis zur ersten Therapiedosis [Monate], MW (SD) b 4,2 (3,8) 5,3 (5,8)</i></p> <p><i>[..] Außerdem Diskrepanz zwischen Angaben im Modul 4 A und 5 des Dossiers. Eigene Berechnung basierend auf Daten aus Zusatzauswertungen im Modul 5.“ (S. I. 37, Tabelle 9 Fußnote b)</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Janssen-Cilag möchte klarstellen, dass die Angaben in Modul 5 nach sorgfältiger Prüfung stimmen und es in Modul 4 versehentlich zu Übertragungsfehlern kam. Entsprechend wird eine korrigierte Tabelle für die Patientencharakteristika für das Kriterium „Zeit zwischen mCRPC bis zur ersten Therapiedosis“ mit der Stellungnahme nachgereicht (siehe Tabelle 9 <b>Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.</b>).</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
	<p>Tabelle 9: Angepasste Patientencharakteristika für die Zielpopulation für das Kriterium „Zeit zwischen mCRPC bis zur ersten Therapiedosis“</p> <table border="1" data-bbox="280 603 1440 917"> <thead> <tr> <th colspan="4">Studie MAGNITUDE (Zielpopulation)</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">Charakteristika</th> <th>Niraparib/AAP</th> <th>AAP</th> <th>Gesamt</th> </tr> <tr> <th>N=92</th> <th>N=88</th> <th>N=180</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Zeit vom mCRPC Stadium bis zur ersten Therapiedosis</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert (SD)</td> <td>0,35 (0,32)</td> <td>0,44 (0,48)</td> <td>0,39 (0,41)</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>0,3</td> <td>0,3</td> <td>0,3</td> </tr> <tr> <td>Range</td> <td>(0; 2,3)</td> <td>(0; 2,8)</td> <td>(0; 2,8)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>g) Anteil Patienten mit unvorbehandeltem bzw. vorbehandeltem mCRPC</b></p> <p><u>Zitat</u> Nutzenbewertung:</p> <p><i>„Die Patientengruppen a und b wurden über diejenigen Patienten ermittelt, die vor Beginn des Stadiums mCRPC eine Therapie (Chemotherapie oder Therapie mit neuartiger hormoneller Substanz) begonnen bzw. nicht begonnen haben. Dies weicht von den Populationen in den vom G-BA festgelegten Fragestellungen ab. Sie umfassen Patienten, die keine bzw. eine vorherige Therapie im Stadium mCRPC erhalten haben. Daher sind die für die Herleitung ermittelten Anteilswerte nicht für die Aufteilung der Population in die jeweilige Fragestellung geeignet.“ (S. II. 13, Z. 20ff)</i></p>	Studie MAGNITUDE (Zielpopulation)				Charakteristika	Niraparib/AAP	AAP	Gesamt	N=92	N=88	N=180	Zeit vom mCRPC Stadium bis zur ersten Therapiedosis				Mittelwert (SD)	0,35 (0,32)	0,44 (0,48)	0,39 (0,41)	Median	0,3	0,3	0,3	Range	(0; 2,3)	(0; 2,8)	(0; 2,8)	
Studie MAGNITUDE (Zielpopulation)																													
Charakteristika	Niraparib/AAP	AAP	Gesamt																										
	N=92	N=88	N=180																										
Zeit vom mCRPC Stadium bis zur ersten Therapiedosis																													
Mittelwert (SD)	0,35 (0,32)	0,44 (0,48)	0,39 (0,41)																										
Median	0,3	0,3	0,3																										
Range	(0; 2,3)	(0; 2,8)	(0; 2,8)																										

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>In der Berechnung der Zielpopulation umfasst die Operationalisierung der unvorbehandelten Patienten mit mCRPC nur diejenigen Patienten, die außer einer ADT (GnRH-Analoga bzw. Orchiektomie) keine weitere Therapie in Form einer Chemotherapie oder Therapie mit neuartigen Hormonen wie Abirateron, Enzalutamid usw. erhalten haben. Für die Berechnung des Anteils der unvorbehandelten Patienten mit mCRPC am Anteil des gesamten mCRPC ist Janssen-Cilag wie folgt vorgegangen: es wurden aus der Auswertung alle Patienten ausgeschlossen, die mit einer Chemo- oder neuartigen Hormontherapien vor dem Beginn des mCRPC-Stadiums, also im mHSPC (metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom), begonnen und diese Therapie in der ersten Behandlungslinie des mCRPC-Stadiums weitergeführt haben und somit nicht mehr als „unvorbehandelt“ im mCRPC gezählt werden konnten. Der Ausschluss dieser vorbehandelten Patienten mit mCRPC erfolgt damit ausschließlich auf Basis der Therapien im mCRPC.</p> <p>Dadurch konnte sichergestellt werden, dass der berechnete Anteilswert der Patienten (nach Ausschluss der oben genannten Patienten) den Anteil der im mCRPC unvorbehandelten Patienten darstellt. Die Herleitung der ermittelten Anteilswerte – 77,47% im mCRPC unvorbehandelte Patienten und 22,53% im mCRPC vorbehandelte Patienten – entspricht somit den vom G-BA festgelegten Fragestellungen und ist für die Aufteilung der Population in die jeweilige Fragestellung geeignet.</p>	

## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AA	Abirateronacetat
AAP	Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon
ADT	Androgendeprivationstherapie
AESI	Adverse Events of Special Interest (Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
AR	Androgenrezeptor
BRCA1/2	BReast CAncer Gene 1/2
bzw.	beziehungsweise
CRPC	Castration-Resistant Prostate Cancer
EBRT	External Beam Radiotherapy (Externe Strahlentherapie)
eCRF	Elektronischer Erfassungsbogen
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FA	Finale Analyse
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GnRH-Analoga	Gonadotropin-Releasing-Hormonanalogen
HR	Hazard Ratio
HRnmCRPC	High Risk Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (Hochrisiko nicht metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
HRR	Homologe Rekombinationsreparatur
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
KMK	Kaplan-Meier Kurve
mCRPC	Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
mHSPC	Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom)
N	Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population

n	Anzahl gültiger Ereignisse
NA/NE	Nicht abschätzbar
NHA	New Generation Hormonal Agents (Neue Hormonpräparate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
TSP	Time to Symptomatic Progression (Zeit bis zur symptomatischen Progression)
UE	Unerwünschtes Ereignis



## Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Apalutamid (Neubewertung nach Fristablauf: nicht-metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom)*. Vom 1. Oktober 2020. 2020 [abgerufen am: 04.03.2024]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6910/2020-10-01\\_AM-RL-XII\\_Apalutamid\\_D-538\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6910/2020-10-01_AM-RL-XII_Apalutamid_D-538_TrG.pdf).
2. IQWiG. *Dossierbewertung. Apalutamid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung)*. IQWiG-Berichte – Nr. 941. Auftrag: A20-36. Version: 1.0. Stand: 29.06.2020. 2020 [abgerufen am: 04.03.2024]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3634/2020-04-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Apalutamid\\_D-538.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3634/2020-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Apalutamid_D-538.pdf).
3. Leitlinienprogramm Onkologie. *S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.2, 2021, AWMF Registernummer: 043/022OL*. 2021 [abgerufen am: 19.07.2023]. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-022OLI\\_S3\\_Prostatakarzinom\\_2021-10.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2021-10.pdf).
4. EMA. *European Medicines Agency. Assessment report Akeega. International non-proprietary name: niraparib / abiraterone acetate*. 2023 [abgerufen am: 30.10.2023]. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/akeega-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/akeega-epar-public-assessment-report_en.pdf).

**Anlagen 1:**

Tabelle 10: Auflistung von unerwünschten Ereignissen, die im Rahmen des Endpunktes „Symptomatische Progression“ durch den behandelnden Prüfarzt mit der festgestellten symptomatischen Progression im eCRF verknüpft sind

<b>Verknüpftes Symptom</b>
CRURALGIA OF THE LEFT LOWER LIMB
INTERMITTENT RIB PAIN
MAJOR DECREASE IN VISUAL ACUITY
PAIN ON MANDIBULA
PERINEAL PAIN
SCAPULAR PAIN
WORSENING BACK PAIN
WORSENING OF LOW BACK PAIN
INTERMITTENT DIFFUS PAIN DE TO PROSTATE CANCER
BONE PAIN
PAIN IN THE LUMBAR REGION AND IN THE THORACIC REGION OF THE SPINE WHEN MOVING
SCIATIC BONE PAIN
BONE METASTASIS PAIN
HYPOCHONDRIUM PAIN
PAIN OF BONE METASTASES FROM PROSTATE CANCER
LEFT LOWER LIMB PAIN
BRACHIOCEPHALIC VEIN OCCLUSION
THROMBOCYTOPENIA
ANEMIA
FRACTURE (LEFT ACETABULUM)
MALIGNANT SPINAL CORD COMPRESSION
LEFT-SIDED NEPHROTEREHYDRONEPHROSIS
URINARY TRACT OBSTRUCTION
SPINAL CORD COMPRESSION TH4-TH5
LEFT-SIDED HYDROURETERONEPHROSIS
SPINAL CORD COMPRESSION
MACROSCOPIC HEMATURIA
T5 COMPRESSION FRACTURE
HEMATURIA
UROSCHEISIS
ACUTE KIDNEY INJURY
SCROTUM OEDEMA
PENIS OEDEMA
SWELLING OF THE INGUINAL REGION ON THE BOTH SIDE

## Anlagen 2:

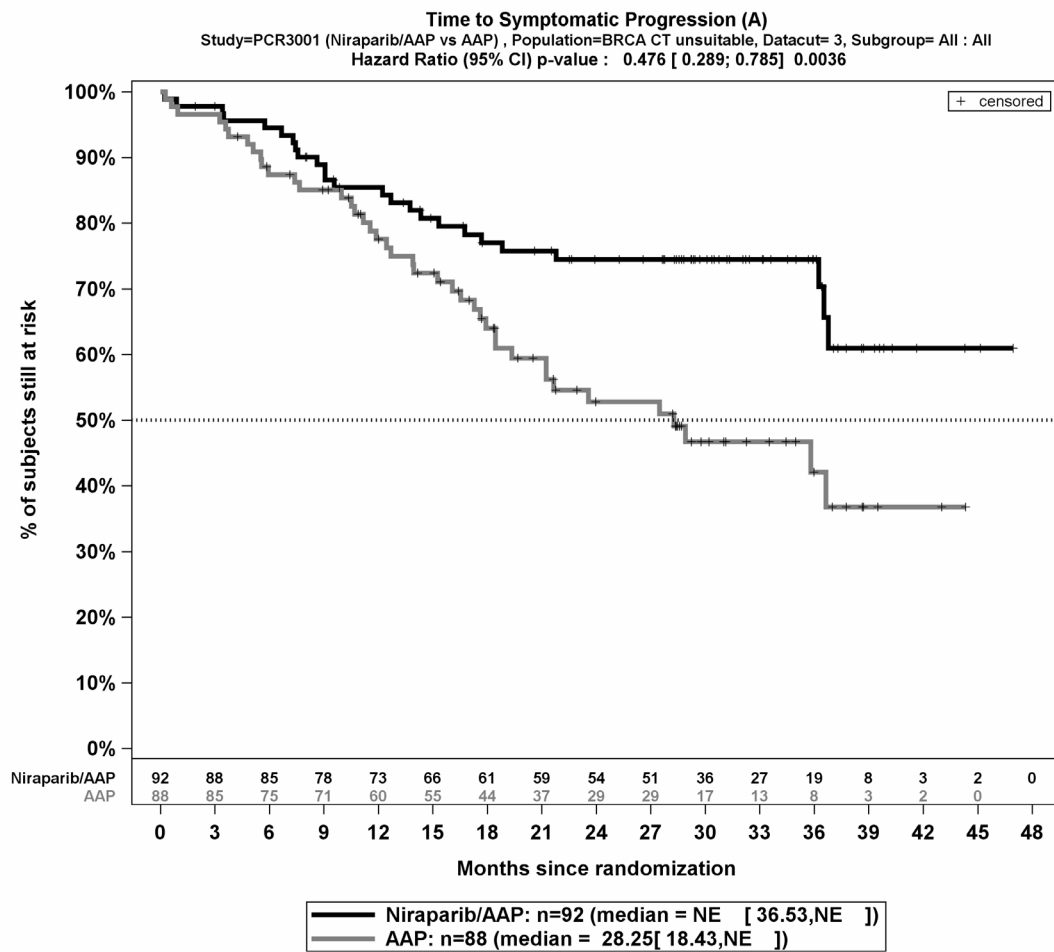


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP)* (*Sensitivitätsanalyse - Morbide Ereignisse, Tabelle 2*) aus der Studie MAGNITUDE für die Zielpopulation

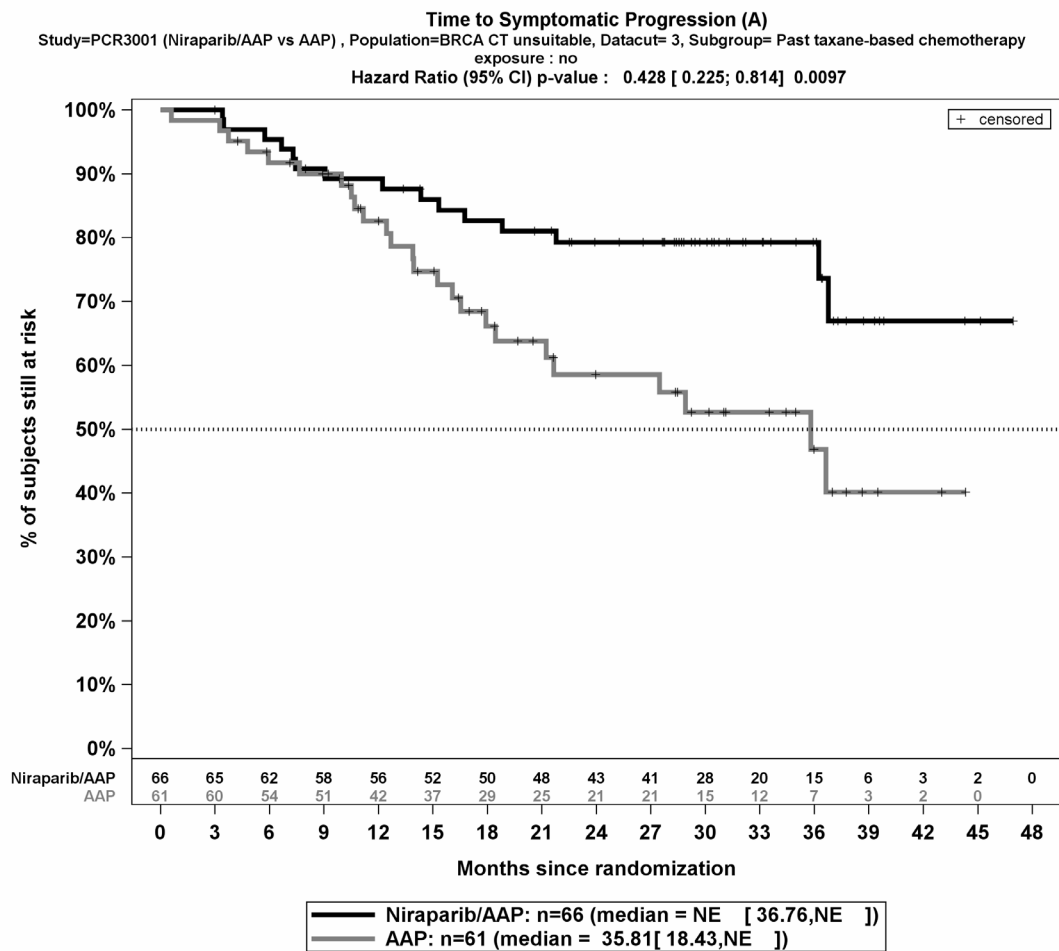


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP)* (Sensitivitätsanalyse - Morbide Ereignisse, Tabelle 2) aus der Studie MAGNITUDE für die Subgruppe der Patienten ohne eine vorherige taxanhaltige Chemotherapie

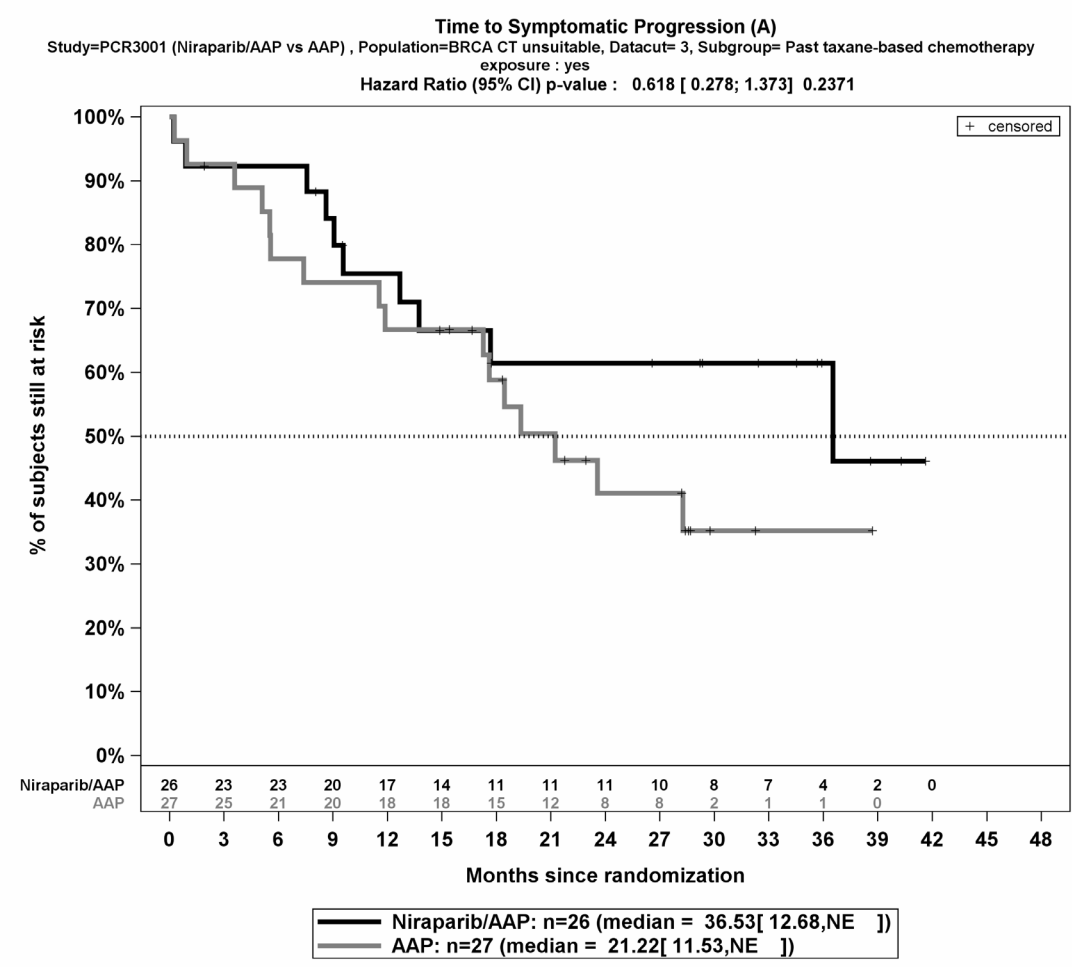


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP)* (Sensitivitätsanalyse - Morbide Ereignisse, Tabelle 2) aus der Studie MAGNITUDE für die Subgruppe der Patienten mit einer vorherigen taxanhaltigen Chemotherapie

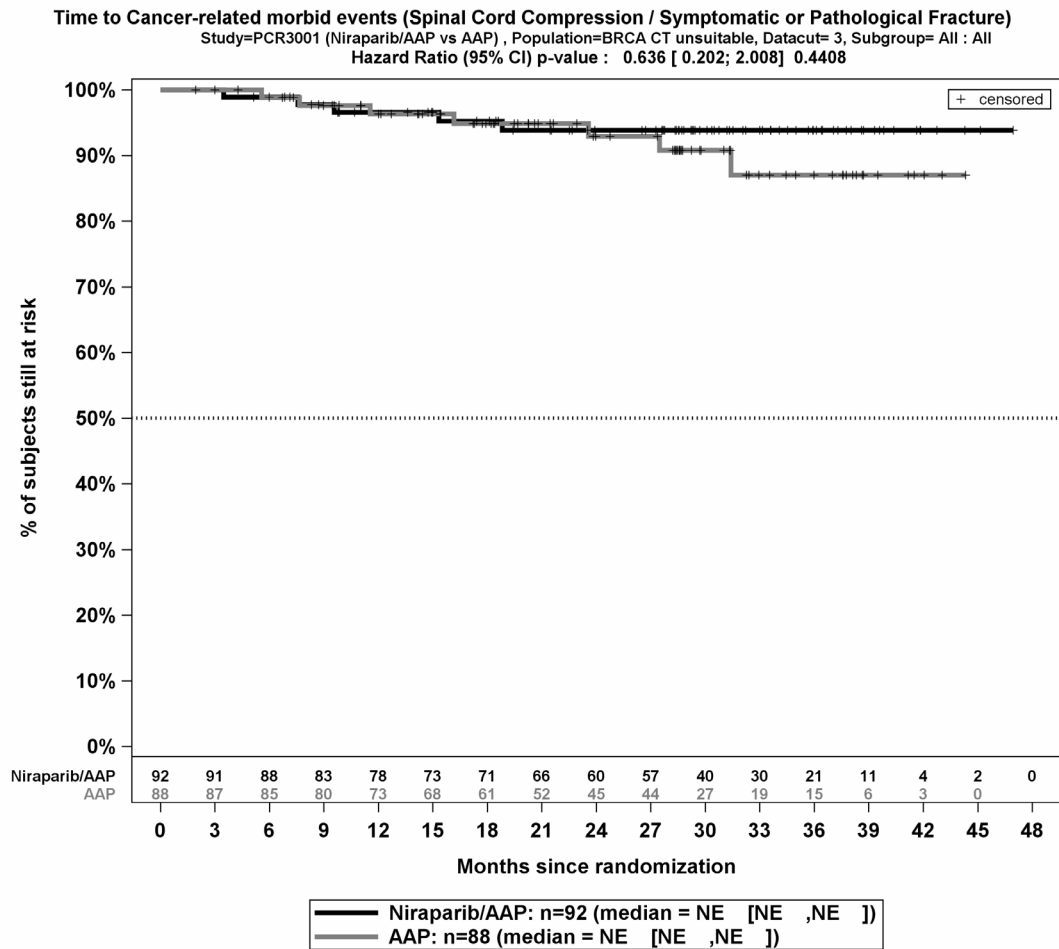


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für die Komponente 3 „Krebsbedingte morbide Ereignisse“ des Endpunkt TSP (Sensitivitätsanalyse - Morbide Ereignisse, Tabelle 2) aus der Studie MAGNITUDE für die Zielpopulation

**Time to Cancer-related morbid events (Spinal Cord Compression / Symptomatic or Pathological Fracture)**  
 Study=PCR3001 (Niraparib/AAP vs AAP) , Population=BRCA CT unsuitable, Datacut= 3, Subgroup= Past taxane-based chemotherapy  
 exposure : no  
 Hazard Ratio (95% CI) p-value : 0.614 [ 0.137; 2.748] 0.5236

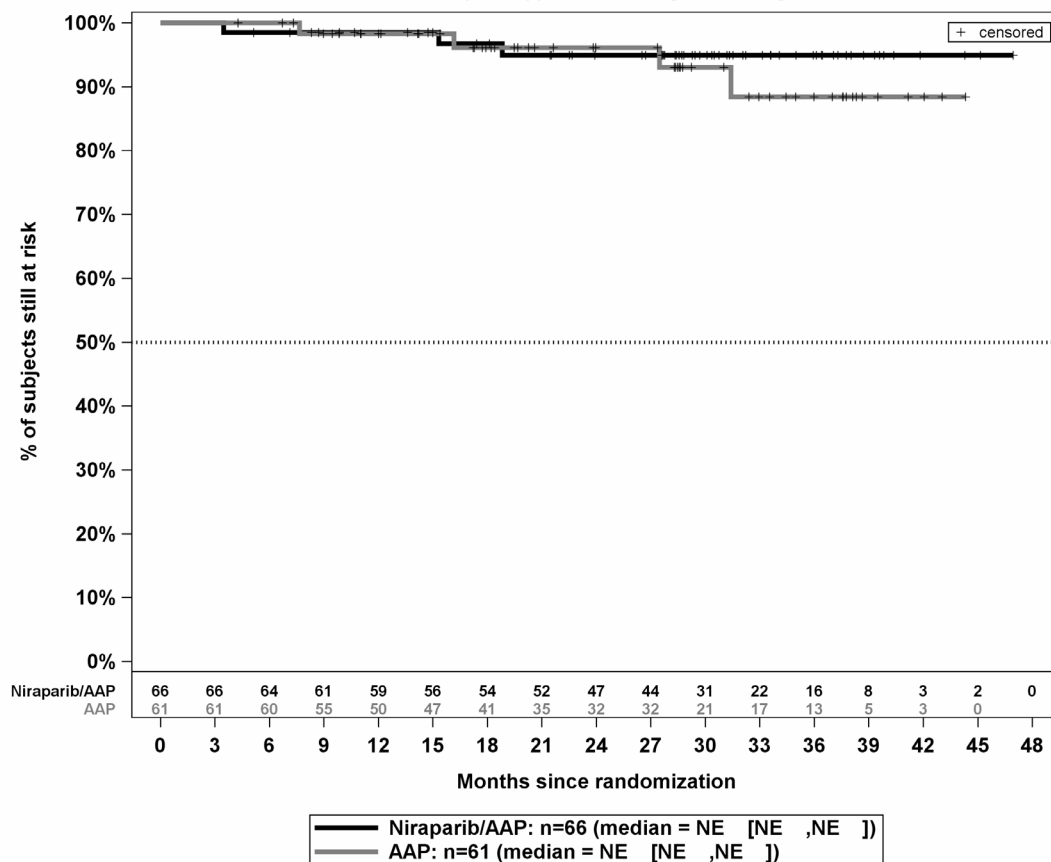


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für die Komponente 3 „Krebsbedingte morbide Ereignisse“ des Endpunkt TSP (Sensitivitätsanalyse - Morbide Ereignisse, Tabelle 2) aus der Studie MAGNITUDE für die Subgruppe der Patienten ohne eine vorherige taxanhaltige Chemotherapie

**Time to Cancer-related morbid events (Spinal Cord Compression / Symptomatic or Pathological Fracture)**  
 Study=PCR3001 (Niraparib/AAP vs AAP) , Population=BRCA CT unsuitable, Datacut= 3, Subgroup= Past taxane-based chemotherapy exposure : yes  
 Hazard Ratio (95% CI) p-value : 0.755 [ 0.126; 4.525] 0.7588

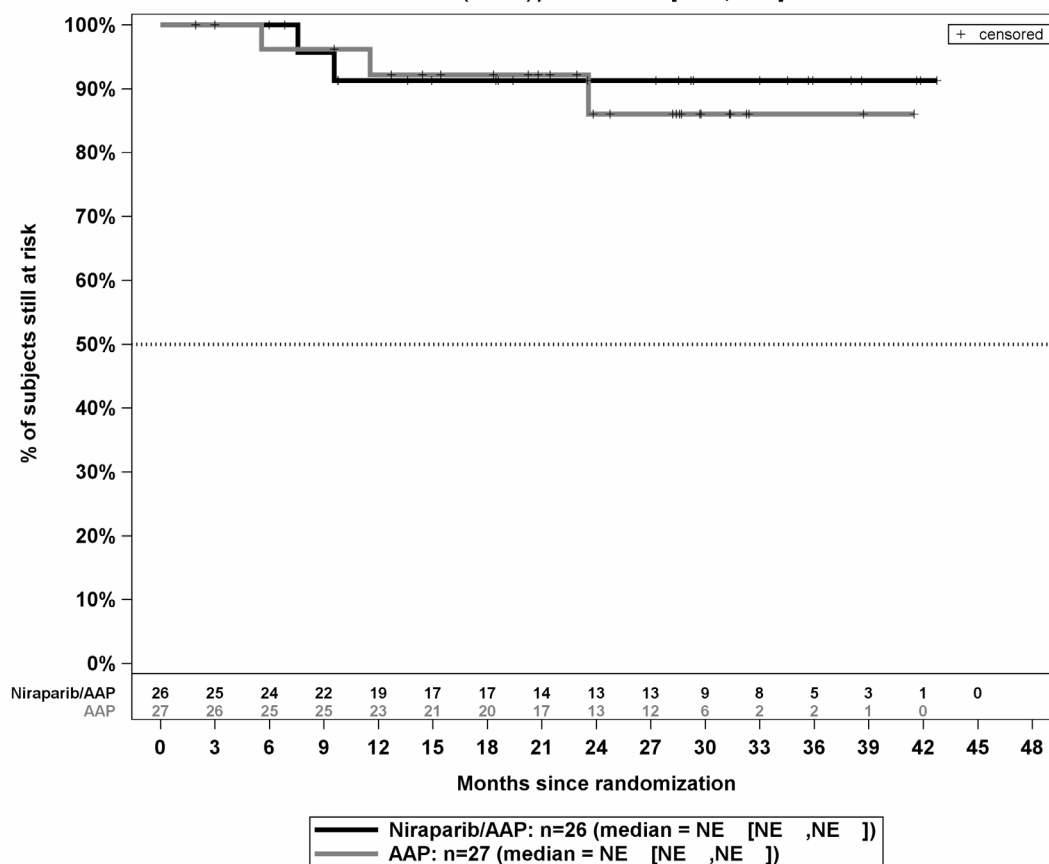


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für die Komponente 3 „Krebsbedingte morbide Ereignisse“ des Endpunkt TSP (Sensitivitätsanalyse - Morbide Ereignisse, Tabelle 2) aus der Studie MAGNITUDE für die Subgruppe der Patienten mit einer vorherigen taxanhaltigen Chemotherapie



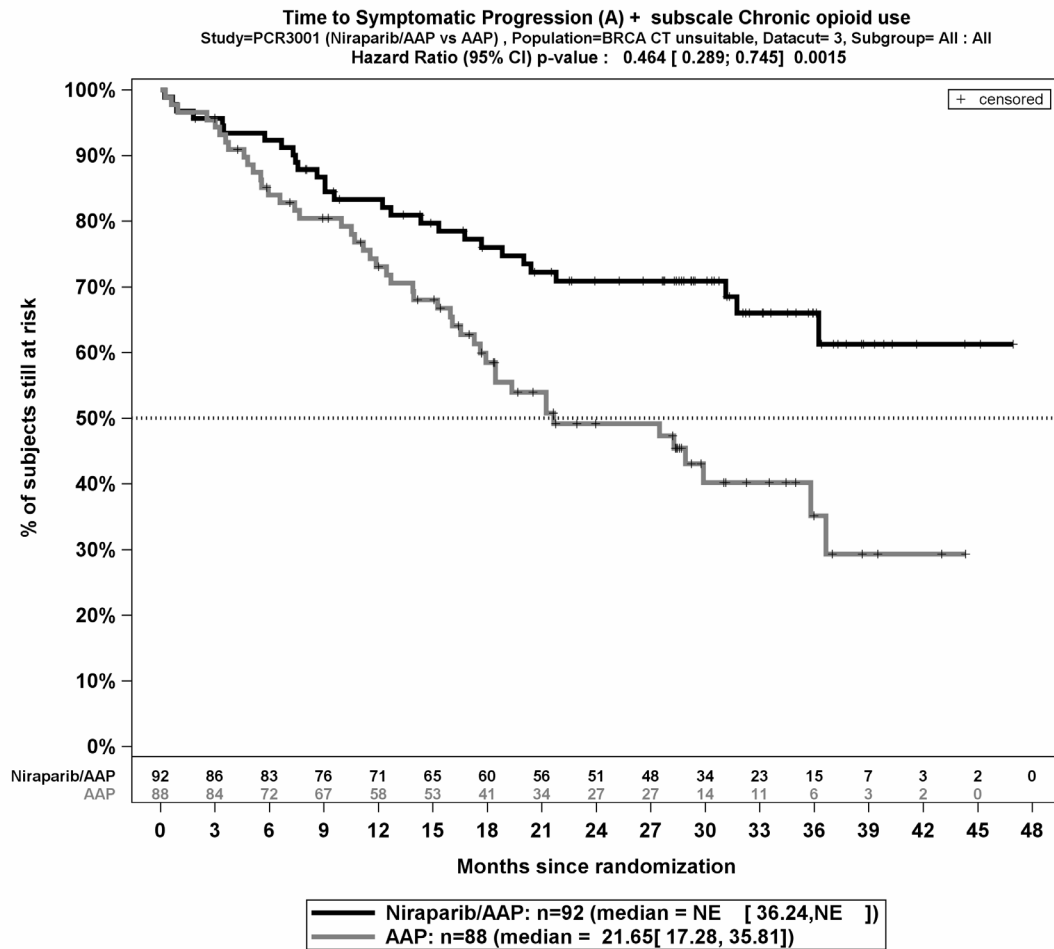


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *TSP inklusive chronischer Opioidgabe* (*Sensitivitätsanalyse – Morbide Ereignisse, Tabelle 2*) aus der Studie MAGNITUDE für die Zielpopulation

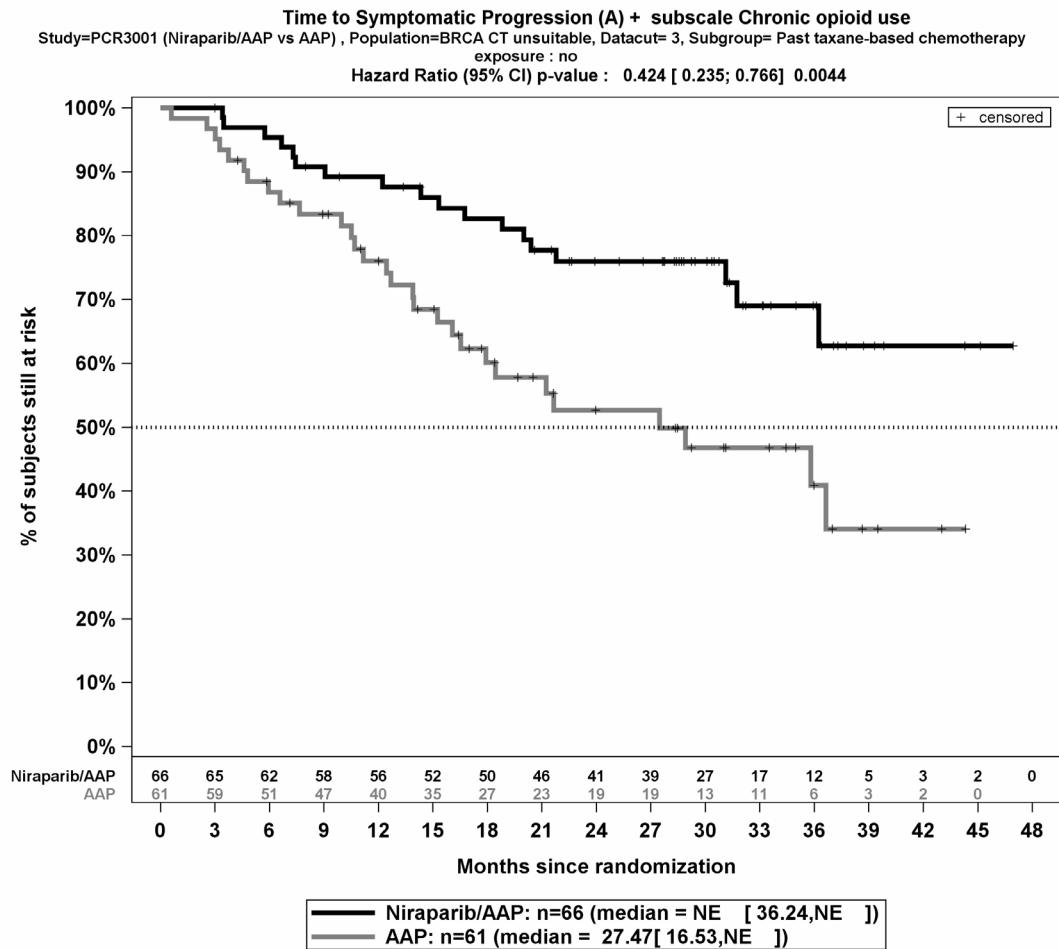


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *TSP inklusive chronischer Opioidgabe (Sensitivitätsanalyse – Morbide Ereignisse, Tabelle 2)* aus der Studie MAGNITUDE für die Subgruppe der Patienten ohne eine vorherige taxanhaltige Chemotherapie

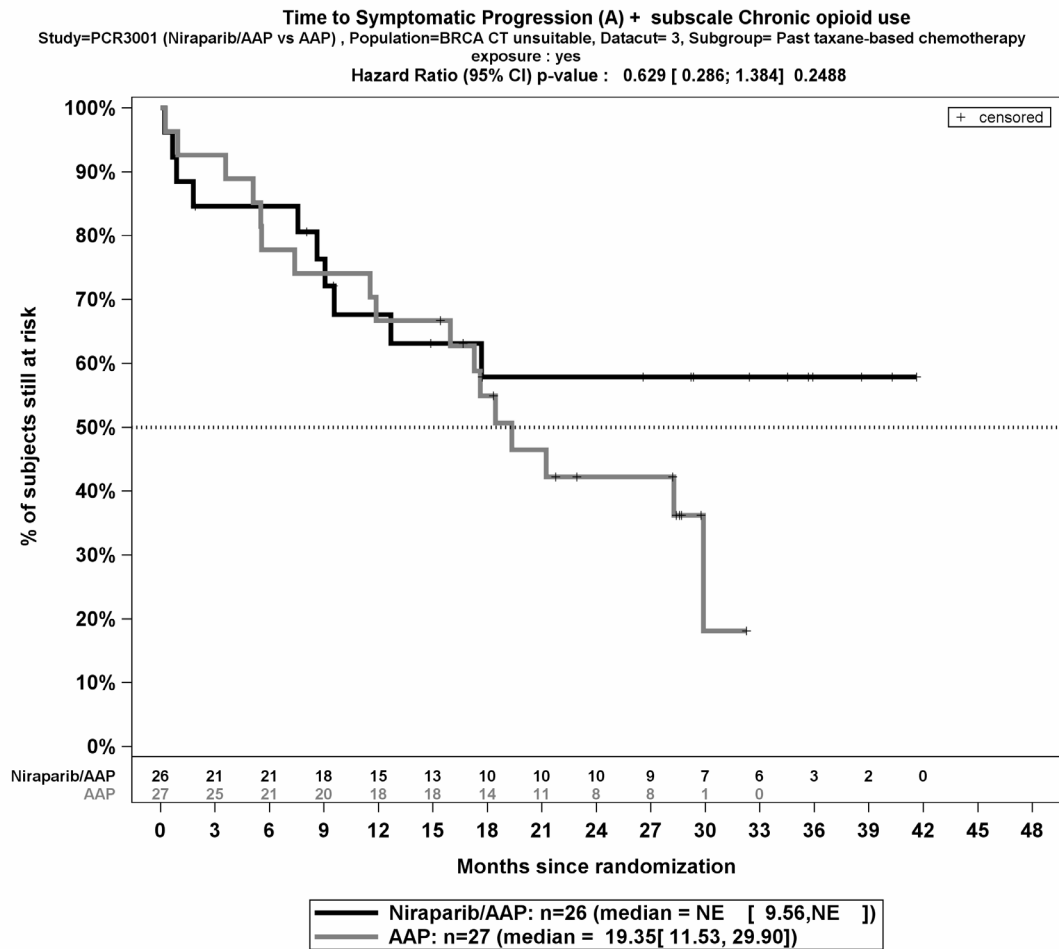


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *TSP inklusive chronischer Opioidgabe* (*Sensitivitätsanalyse - Morbide Ereignisse, Tabelle 2*) aus der Studie MAGNITUDE für die Subgruppe der Patienten mit einer vorherigen taxanhaltigen Chemotherapie

Anlage 3:

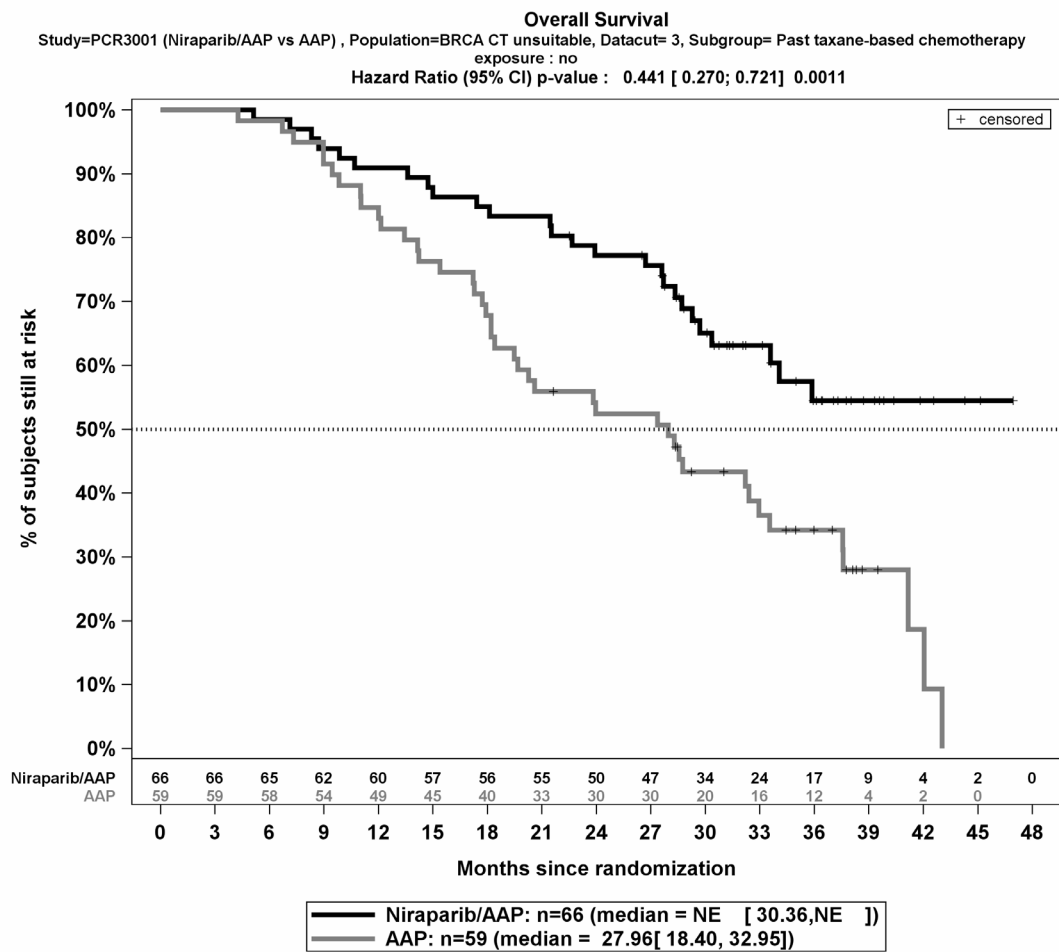


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben auf Basis der Zuordnung zum Stratumkriterium (Sensitivitätsanalyse, Tabelle 8) aus der Studie MAGNITUDE für die Subgruppe der Patienten ohne eine vorherige taxanhaltigen Chemotherapie

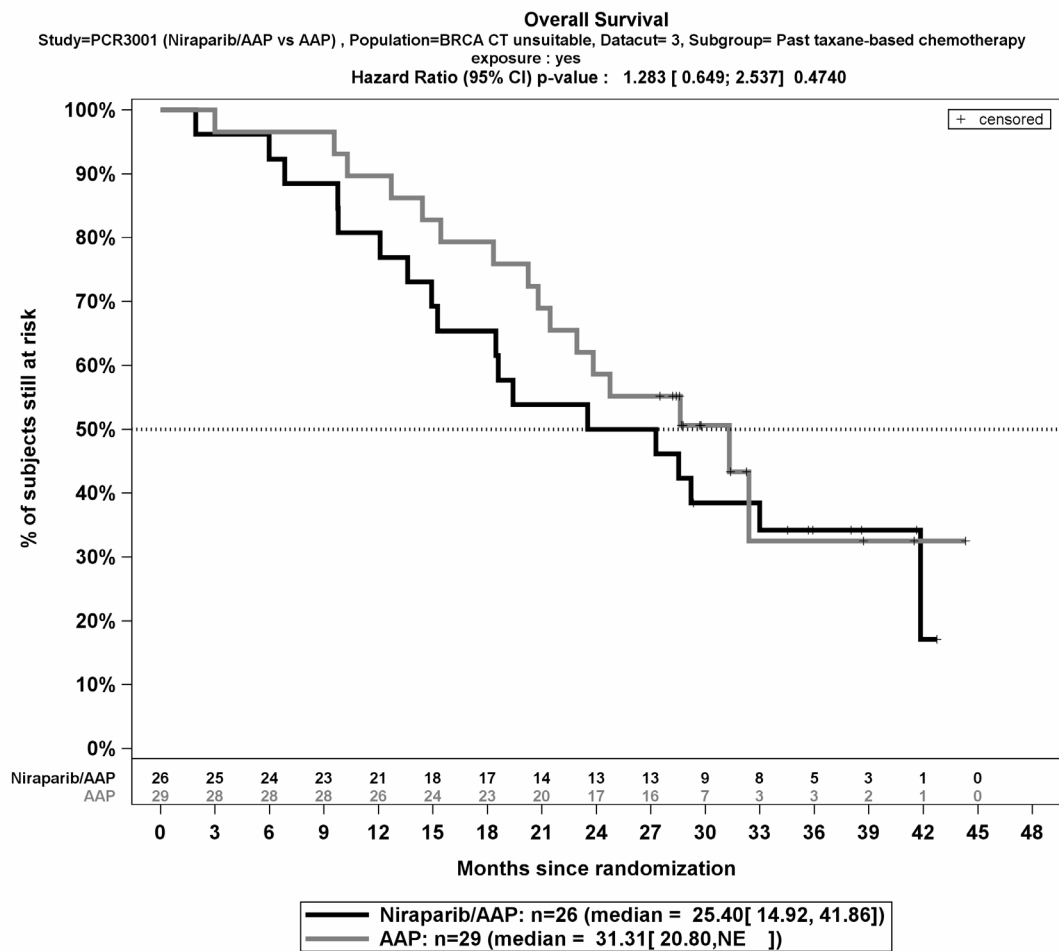


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben auf Basis der Zuordnung zum Stratumkriterium (Sensitivitätsanalyse, Tabelle 8) aus der Studie MAGNITUDE für die Subgruppe der Patienten mit einer vorherigen taxanhaltigen Chemotherapie

### Nachreichung nach mündlicher Anhörung

Datum	26. März 2024
Stellungnahme zu	Niraparib/Abirateronacetat/Akeega® Vorgangsnummer 2023-11-15-D-998
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen-Cilag) reicht die in der mündlichen Anhörung (25. März 2024) angefragten Analysen zu der Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 15. Februar 2024 zu Niraparib/Abirateronactetat (Handelsname Akeega®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, nach.</p> <p>In der Nachreichung legt Janssen-Cilag weitere Daten zu Interaktions-p-Werten für die Subgruppenanalysen zur Sensitivitätsanalyse (Komponente 3) zum Endpunkt „Symptomatische Progression“ zu den Merkmalen „Alter“ und „vorherige Chemotherapie“ als auch den anderen Merkmalen zur Vollständigkeit in Anlage 1 vor.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

## **Anlage 1:**

### Inhaltsverzeichnis

**Tabelle 1: Sensitivitätsanalyse: Symptomatische Progression (Morbide Ereignisse)**Fehler! Textmarke nicht definiert.

**Kaplan-Meier-Kurven für die signifikante Interaktion in der Subgruppe „Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline“** ..... Fehler! Textmarke nicht definiert.

**Tabelle 2: Sensitivitätsanalyse: Komponente 3 „Krebsbedingte morbide Ereignisse“**Fehler! Textmarke nicht definiert.

**Tabelle 3: Sensitivitätsanalyse: Symptomatische Progression (Morbide Ereignisse) und zusätzliche Berücksichtigung der „chronischen Opioidgabe“** .....Fehler!  
Textmarke nicht definiert.



**Tabelle 1: Sensitivitätsanalyse: Symptomatische Progression (Morbide Ereignisse)**

		Niraparib/AAP						AAP											
		Quantile			Survival at					Quantile			Survival at			Niraparib/AAP vs AAP			
Variable	Subgroup	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	HR (95% CI) : p Value	p-value (log-rank)	p-value (Wilcoxon)	p-interaction
All	All	25/92 (27,2%)	21,782 [12,222; 36,764]	NE [36,534; NE]	NE [NE; NE]	94,5% [87,3%; 97,7%]	85,5% [76,3%; 91,3%]	77,0% [66,6%; 84,5%]	41/ 88 (46,6%)	12,682 [9,955; 17,610]	28,255 [18,431; NE]	NE [36,632; NE]	87,4% [78,4%; 92,8%]	77,6% [67,1%; 85,1%]	64,0% [52,3%; 73,5%]	0,476 [0,289; 0,785] 0,0036	0,0030	0,0126	
Age	age < 65 years	11/32 (34,4%)	13,733 [9,068; NE]	NE [17,676; NE]	NE [NE; NE]	93,8% [77,3%; 98,4%]	84,1% [65,8%; 93,0%]	67,7% [48,3%; 81,2%]	16/ 29 (55,2%)	10,513 [3,253; 16,066]	17,610 [10,678; NE]	NE [21,224; NE]	79,0% [59,1%; 90,0%]	67,9% [47,3%; 81,9%]	47,9% [28,2%; 65,2%]	0,492 [0,228; 1,065] 0,0718	0,0662	0,0811	0,8505
	>= 65 to < 75 years	9/ 36 (25,0%)	36,534 [7,425; NE]	NE [36,534; NE]	NE [NE; NE]	97,1% [81,4%; 99,6%]	82,9% [65,8%; 91,9%]	82,9% [65,8%; 91,9%]	19/ 41 (46,3%)	12,682 [7,392; 23,556]	28,912 [19,351; NE]	NE [35,811; NE]	90,2% [76,1%; 96,2%]	77,2% [60,8%; 87,5%]	68,5% [51,0%; 80,8%]	0,399 [0,178; 0,895] 0,0258	0,0214	0,0625	

			Niraparib/AAP						AAP												
			Quantile			Survival at						Quantile			Survival at			Niraparib/AAP vs AAP			
Variable	Subgroup	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	HR (95% CI) : p-value	p-value (log-rank)	p-value (Wilcoxon)	p-interaction		
	>= 75 years	5/ 24 (20,8%)	36,238 [3,417; NE]	36,238 [36,238; NE]	NE [36,238; NE]	91,3% [69,5%; 97,8%]	91,3% [69,5%; 97,8%]	80,2% [55,0%; 92,2%]	6/ 18 (33,3%)	18,431 [5,552; 36,632]	36,632 [18,431; NE]	NE [36,632; NE]	94,4% [66,6%; 99,2%]	94,4% [66,6%; 99,2%]	80,8% [51,1%; 93,5%]	0,716 [0,215; 2,385] 0,5866	0,5850	0,7056			
Race category1	white	17/ 63 (27,0%)	36,238 [9,068; NE]	NE [36,534; NE]	NE [NE; NE]	95,2% [85,8%; 98,4%]	83,8% [71,9%; 90,9%]	78,5% [65,8%; 86,9%]	31/ 69 (44,9%)	13,930 [10,678; 17,906]	27,466 [18,431; NE]	NE [35,811; NE]	92,7% [83,4%; 96,9%]	80,0% [68,0%; 87,9%]	64,1% [50,5%; 74,8%]	0,471 [0,259; 0,859] 0,0140	0,0121	0,0459	0,9109		
	Asian	3/ 12 (25,0%)	NE [3,417; NE]	NE [9,068; NE]	NE [NE; NE]	91,7% [53,9%; 98,8%]	83,3% [48,2%; 95,6%]	75,0% [40,8%; 91,2%]	6/ 13 (46,2%)	15,244 [3,745; 28,912]	28,912 [5,947; NE]	NE [23,556; NE]	76,9% [44,2%; 91,9%]	76,9% [44,2%; 91,9%]	68,4% [35,9%; 86,8%]	0,480 [0,120; 1,926] 0,3006	0,2899	0,4265			

		Niraparib/AAP						AAP											
		Quantile			Survival at					Quantile			Survival at			Niraparib/AAP vs AAP			
Variable	Subgroup	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	HR (95% CI) : p Value	p-value (log-rank)	p-value (Wilcoxon)	p-interaction
	other	5/ 17 (29,4%)	16,756 [0,230; NE]	NE [16,756; NE]	NE [NE; NE]	94,1% [65,0%; 99,1%]	94,1% [65,0%; 99,1%]	73,9% [44,5%; 89,4%]	4/ 6 (66,7%)	5,092 [0,953; 36,632]	21,076 [0,953; NE]	NE [5,092; NE]	50,0% [11,1%; 80,4%]	50,0% [11,1%; 80,4%]	50,0% [11,1%; 80,4%]	0,388 [0,101; 1,494] 0,1685	0,1552	0,1554	
Region	Asia-Pacific	6/ 18 (33,3%)	36,534 [3,417; 36,764]	36,764 [36,534; NE]	NE [36,534; NE]	94,4% [66,6%; 99,2%]	83,3% [56,8%; 94,3%]	77,8% [51,1%; 91,0%]	9/ 19 (47,4%)	15,244 [3,745; 23,556]	28,912 [15,244; NE]	NE [28,912; NE]	84,2% [58,7%; 94,6%]	78,9% [53,2%; 91,5%]	67,7% [41,6%; 84,0%]	0,613 [0,218; 1,728] 0,3550	0,3503	0,2783	0,8303
	Europe	13/ 52 (25,0%)	21,782 [14,324; NE]	NE [36,238; NE]	NE [NE; NE]	96,1% [85,2%; 99,0%]	90,1% [77,8%; 95,7%]	78,8% [64,1%; 88,1%]	21/ 48 (43,8%)	17,281 [7,655; 21,224]	28,255 [19,351; NE]	NE [35,811; NE]	89,4% [76,5%; 95,5%]	82,4% [67,7%; 90,8%]	71,3% [54,6%; 82,7%]	0,455 [0,227; 0,912] 0,0265	0,0229	0,0807	

		Niraparib/AAP						AAP													
			Quantile			Survival at						Quantile			Survival at			Niraparib/AAP vs AAP			
Variable	Subgroup	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	HR (95% CI) : p-value	p-value (log-rank)	p-value (Wilcoxon)	p-interaction		
	America	6/ 22 (27,3%)	12,68 2 [0,88 7; NE]	NE [12,6 82; NE]	NE [NE; NE]	90,9 % [68,3 %; 97,6 %]	76,8 % [52,8 %; 89,6 %]	72,0 % [47,9 %; 86,3 %]	11/ 21 (52,4%)	10,67 8 [0,26 3; 13,89 7]	16,52 6 [10,6 78; NE]	NE [16,5 26; NE]	85,7 % [62,0 %; 95,2 %]	66,3 % [42,0 %; 82,3 %]	45,9 % [23,9 %; 65,5 %]	0,48 1 [0,17 8; 1,30 4] 0,15 03	0,14 14	0,2097			
Baseline ECOG performance status	0	15/ 57 (26,3%)	36,23 8 [14,3 24; NE]	NE [36,7 64; NE]	NE [NE; NE]	98,2 % [88,2 %; 99,8 %]	89,5 % [78,1 %; 95,1 %]	80,5 % [67,6 %; 88,7 %]	30/ 61 (49,2%)	13,93 0 [9,95 5; 17,90 6]	28,91 2 [17,9 06; NE]	NE [36,6 32; NE]	88,5 % [77,4 %; 94,4 %]	78,2 % [65,4 %; 86,7 %]	63,7 % [49,8 %; 74,7 %]	0,41 2 [0,22 1; 0,76 8] 0,00 53	0,00 40	0,0088	0,5223		
	1	10/ 35 (28,6%)	13,73 3 [3,48 3; NE]	36,53 4 [36,5 34; NE]	NE [36,5 34; NE]	88,0 % [71,2 %; 95,3 %]	78,7 % [60,4 %; 89,2 %]	71,7 % [52,4 %; 84,2 %]	11/ 27 (40,7%)	12,68 2 [3,25 3; 27,46 6]	27,46 6 [12,6 82; NE]	NE [27,4 66; NE]	84,9 % [64,5 %; 94,0 %]	76,2 % [54,2 %; 88,6 %]	66,6 % [43,8 %; 81,9 %]	0,60 4 [0,25 4; 1,43 5] 0,25 33	0,24 86	0,4596			

		Niraparib/AAP						AAP											
		Quantile			Survival at					Quantile			Survival at			Niraparib/AAP vs AAP			
Variable	Subgroup	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	HR (95% CI) : p Value	p-value (log-rank)	p-value (Wilcoxon)	p-interaction
BPI-SF Question 3 (worst pain in the last 24 hours) score	0	13/52 (25,0%)	36,238 [9,561; NE]	NE [36,238; NE]	NE [NE; NE]	96,1% [85,2%; 99,0%]	86,0% [72,8%; 93,1%]	79,7% [65,6%; 88,6%]	25/ 49 (51,0%)	12,682 [9,955; 17,906]	23,556 [17,281; NE]	NE [35,811; NE]	89,7% [76,9%; 95,6%]	78,9% [64,3%; 88,0%]	60,4% [44,5%; 73,0%]	0,402 [0,205; 0,789] 0,0081	0,0062	0,0204	0,3739
	1 to 3	12/40 (30,0%)	16,756 [9,068; NE]	NE [36,534; NE]	NE [NE; NE]	92,5% [78,5%; 97,5%]	84,9% [69,4%; 92,9%]	73,4% [56,0%; 84,8%]	13/ 35 (37,1%)	18,431 [5,092; 27,466]	NE [19,351; NE]	NE [NE; NE]	88,6% [72,4%; 95,5%]	82,5% [65,0%; 91,7%]	75,1% [56,0%; 86,8%]	0,674 [0,306; 1,488] 0,3292	0,3261	0,4530	
	>3	0							3/ 4 (75,0%)	4,550 [3,581; 11,532]	8,526 [3,581; NE]	NE [3,581; NE]	50,0% [5,8%; 84,5%]	25,0% [0,9%; 66,5%]	25,0% [0,9%; 66,5%]	NE			
Past taxane-based chemothe	yes	10/26 (38,5%)	12,682 [0,887;	36,534 [12,6	NE [36,534; NE]	92,3% [72,6%;	75,4% [53,2%;	61,5% [38,6%;	16/ 27 (59,3%)	7,392 [0,953;	21,224 [11,5	NE [23,556; NE]	77,8% [57,1%;	66,7% [45,7%;	58,8% [38,0%;	0,618 [0,278;	0,2328	0,3379	0,5148

			Niraparib/AAP						AAP												
			Quantile			Survival at						Quantile			Survival at			Niraparib/AAP vs AAP			
Variable	Subgroup	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	HR (95% CI) : p Value	p-value (log-rank)	p-value (Wilcoxon)	p-interaction		
rapy exposure			36,534]	82; NE]		98,0 %]	88,2 %]	77,9 %]		17,610]	32; NE]		89,3 %]	81,1 %]	74,7 %]	1,373] [0,2371					
	no	15/66 (22,7 %)	36,238 [14,324; NE]	NE [36,764; NE]	NE [NE; NE]	95,4 % [86,4 %; 98,5 %]	89,2 % [78,7 %; 94,7 %]	82,7 % [70,8 %; 90,0 %]	25/ 61 (41,0 %)	13,930 [10,513; 21,224]	35,811 [18,431; NE]	NE [36,632; NE]	91,7 % [81,2 %; 96,5 %]	82,6 % [70,0 %; 90,3 %]	66,2 % [51,5 %; 77,3 %]	0,428 [0,225; 0,814] [0,0097	0,0078	0,0225			
Past AR-targeted therapy exposure	yes	2/ 6 (33,3 %)	7,425 [5,749; NE]	NE [5,749; NE]	NE [5,749; NE]	80,0 % [20,4 %; 96,9 %]	60,0 % [12,6 %; 88,2 %]	60,0 % [12,6 %; 88,2 %]	0/ 4 (0,0%)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	100,0% [NE; NE]	100,0% [NE; NE]	100,0% [NE; NE]	NE	0,2457	0,2482	0,9834		
	no	23/ 86 (26,7 %)	36,238 [12,682; NE]	NE [36,764; NE]	NE [NE; NE]	95,3 % [88,0 %; 98,2 %]	86,9 % [77,7 %; 92,6 %]	78,1 % [67,4 %; 85,6 %]	41/ 84 (48,8 %)	12,682 [7,655; 17,610]	27,466 [18,431; NE]	NE [36,632; NE]	86,9 % [77,6 %; 92,5 %]	76,7 % [65,9 %; 84,5 %]	62,8 % [50,9 %; 72,6 %]	0,438 [0,262; 0,732] [0,0016	0,0012	0,0047			

			Niraparib/AAP						AAP												
			Quantile			Survival at						Quantile			Survival at			Niraparib/AAP vs AAP			
Variable	Subgroup	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	HR (95% CI) : p Value	p-value (log-rank)	p-value (Wilcoxon)	p-interaction		
prior AAP use in mCRPC	yes	5/ 23 (21,7%)	21,78 2 [3,48 3; NE]	NE [21,7 82; NE]	NE [NE; NE]	95,5 % [71,9 %; 99,3 %]	86,1 % [62,9 %; 95,3 %]	80,4 % [55,5 %; 92,2 %]	10/ 18 (55,6%)	12,45 2 [0,59 1; 18,43 1]	21,22 4 [12,4 52; NE]	36,63 2 [21,2 24; NE]	83,3 % [56,8 %; 94,3 %]	77,8 % [51,1 %; 91,0 %]	59,8 % [33,6 %; 78,5 %]	0,40 5 [0,13 8; 1,19 1] 0,10 06	0,08 97	0,1353	0,7170		
	no	20/ 69 (29,0%)	18,82 5 [9,56 1; 36,76 4]	NE [36,5 34; NE]	NE [NE; NE]	94,2 % [85,2 %; 97,8 %]	85,3 % [74,3 %; 91,8 %]	76,1 % [64,0 %; 84,7 %]	31/ 70 (44,3%)	13,89 7 [7,65 5; 18,43 1]	28,25 5 [18,4 31; NE]	NE [35,8 11; NE]	88,5 % [78,2 %; 94,1 %]	77,5 % [65,4 %; 85,8 %]	65,1 % [51,8 %; 75,6 %]	0,50 1 [0,28 4; 0,88 3] 0,01 69	0,01 49	0,0408			
Presence of visceral metastases	yes	4/ 8 (50,0%)	4,977 2 [0,23 0; 12,68 2]	12,68 2 [0,23 0; NE]	NE [9,06 8; NE]	75,0 % [31,5 %; 93,1 %]	60,0 % [19,5 %; 85,2 %]	40,0 % [6,6 %; 73,4 %]	8/ 8 (100,0%)	4,337 3 [0,95 3; 11,53 2]	9,462 3 [0,95 3; 19,35 1]	18,31 6 [5,09 2; 23,55 6]	62,5 % [22,9 %; 86,1 %]	37,5 % [8,7 %; 67,4 %]	25,0 % [3,7 %; 55,8 %]	0,58 9 [0,17 5; 1,98 3] 0,39 27	0,38 74	0,6969	0,9374		

		Niraparib/AAP						AAP											
		Quantile			Survival at					Quantile			Survival at			Niraparib/AAP vs AAP			
Variable	Subgroup	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	HR (95% CI) : p Value	p-value (log-rank)	p-value (Wilcoxon)	p-interaction
	no	21/84 (25,0%)	36,238 [14,324; NE]	NE [36,764; NE]	NE [NE; NE]	96,3% [89,1%; 98,8%]	87,8% [78,4%; 93,2%]	80,0% [69,4%; 87,3%]	33/ 80 (41,3%)	15,244 [10,678; 18,431]	35,811 [21,224; NE]	NE [36,632; NE]	89,9% [80,8%; 94,8%]	81,7% [71,1%; 88,8%]	68,2% [56,0%; 77,7%]	0,488 [0,281; 0,845] 0,0105	0,0090	0,0224	
Bone metastasis only at entry	yes	11/37 (29,7%)	21,782 [9,068; NE]	NE [36,764; NE]	NE [NE; NE]	97,3% [82,3%; 99,6%]	86,5% [70,5%; 94,1%]	78,0% [60,8%; 88,4%]	19/ 39 (48,7%)	16,066 [5,520; 18,431]	28,255 [17,610; NE]	NE [35,811; NE]	87,2% [71,9%; 94,5%]	81,6% [65,3%; 90,8%]	64,0% [45,9%; 77,3%]	0,488 [0,231; 1,028] 0,0590	0,0538	0,0891	0,9098
	no	14/55 (25,5%)	36,238 [8,608; NE]	NE [36,238; NE]	NE [NE; NE]	92,6% [81,4%; 97,2%]	84,9% [72,0%; 92,1%]	76,5% [62,3%; 86,0%]	22/ 49 (44,9%)	11,532 [5,947; 18,431]	28,912 [17,281; NE]	NE [36,632; NE]	87,6% [74,4%; 94,2%]	74,2% [58,9%; 84,5%]	64,1% [48,0%; 76,4%]	0,476 [0,243; 0,936] 0,0313	0,0277	0,0728	



		Niraparib/AAP						AAP											
			Quantile			Survival at				Quantile			Survival at			Niraparib/AAP vs AAP			
Variable	Sub-group	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	HR (95% CI) : p Value	p-value (log-rank)	p-value (Wilcoxon)	p-interaction
Number of bone lesions at baseline	=<10	9/ 58 (15,5%)	36,764 [21,782; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	100,0% [NE; NE]	94,5% [83,9%; 98,2%]	88,8% [76,7%; 94,8%]	23/ 54 (42,6%)	13,897 [9,955; 21,224]	35,811 [18,431; NE]	NE [36,632; NE]	88,7% [76,6%; 94,8%]	80,9% [67,4%; 89,3%]	66,4% [51,5%; 77,7%]	0,274 [0,126; 0,595] 0,0011	0,0005	0,0008	0,0407
	>10	16/ 34 (47,1%)	9,068 [3,483; 16,756]	36,534 [12,222; NE]	NE [36,534; NE]	85,3% [68,2%; 93,6%]	70,5% [52,0%; 82,9%]	57,5% [38,9%; 72,4%]	18/ 34 (52,9%)	11,860 [3,745; 18,431]	21,224 [16,066; 28,255]	NE [23,556; NE]	85,3% [68,2%; 93,6%]	71,9% [52,8%; 84,4%]	59,7% [39,4%; 75,1%]	0,814 [0,414; 1,600] 0,5511	0,5508	0,9257	
Baseline PSA above median	yes	13/ 43 (30,2%)	15,310 [6,669; NE]	NE [36,534; NE]	NE [NE; NE]	90,6% [76,8%; 96,4%]	78,6% [62,9%; 88,2%]	70,7% [54,1%; 82,2%]	19/ 37 (51,4%)	10,678 [3,745; 16,526]	19,351 [13,897; 35,811]	35,811 [23,556; NE]	80,7% [63,8%; 90,3%]	70,8% [52,3%; 83,2%]	59,4% [39,8%; 74,4%]	0,413 [0,201; 0,849] 0,0162	0,0133	0,1002	0,6957

			Niraparib/AAP						AAP												
			Quantile			Survival at						Quantile			Survival at			Niraparib/AAP vs AAP			
Variable	Sub-group	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	HR (95% CI) : p Value	p-value (log-rank)	p-value (Wilcoxon)	p-interaction		
	no	12/49 (24,5%)	36,238 [12,682; NE]	NE [36,764; NE]	NE [NE; NE]	97,9% [86,1%; 99,7%]	91,5% [78,9%; 96,7%]	82,6% [68,2%; 90,9%]	22/ 51 (43,1%)	15,244 [10,513; 21,224]	36,632 [18,431; NE]	NE [NE; NE]	92,2% [80,4%; 97,0%]	82,3% [68,7%; 90,4%]	67,4% [52,3%; 78,6%]	0,496 [0,245; 1,004] 0,0512	0,0467	0,0471			
Gene Mutation Type	BRC A	25/92 (27,2%)	21,782 [12,222; 36,764]	NE [36,534; NE]	NE [NE; NE]	94,5% [87,3%; 97,7%]	85,5% [76,3%; 91,3%]	77,0% [66,6%; 84,5%]	41/ 88 (46,6%)	12,682 [9,955; 17,610]	28,255 [18,431; NE]	NE [36,632; NE]	87,4% [78,4%; 92,8%]	77,6% [67,1%; 85,1%]	64,0% [52,3%; 73,5%]	0,476 [0,289; 0,785] 0,0036	0,0030	0,0126			

## Kaplan-Meier-Kurven für die signifikante Interaktion in der Subgruppe „Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline“

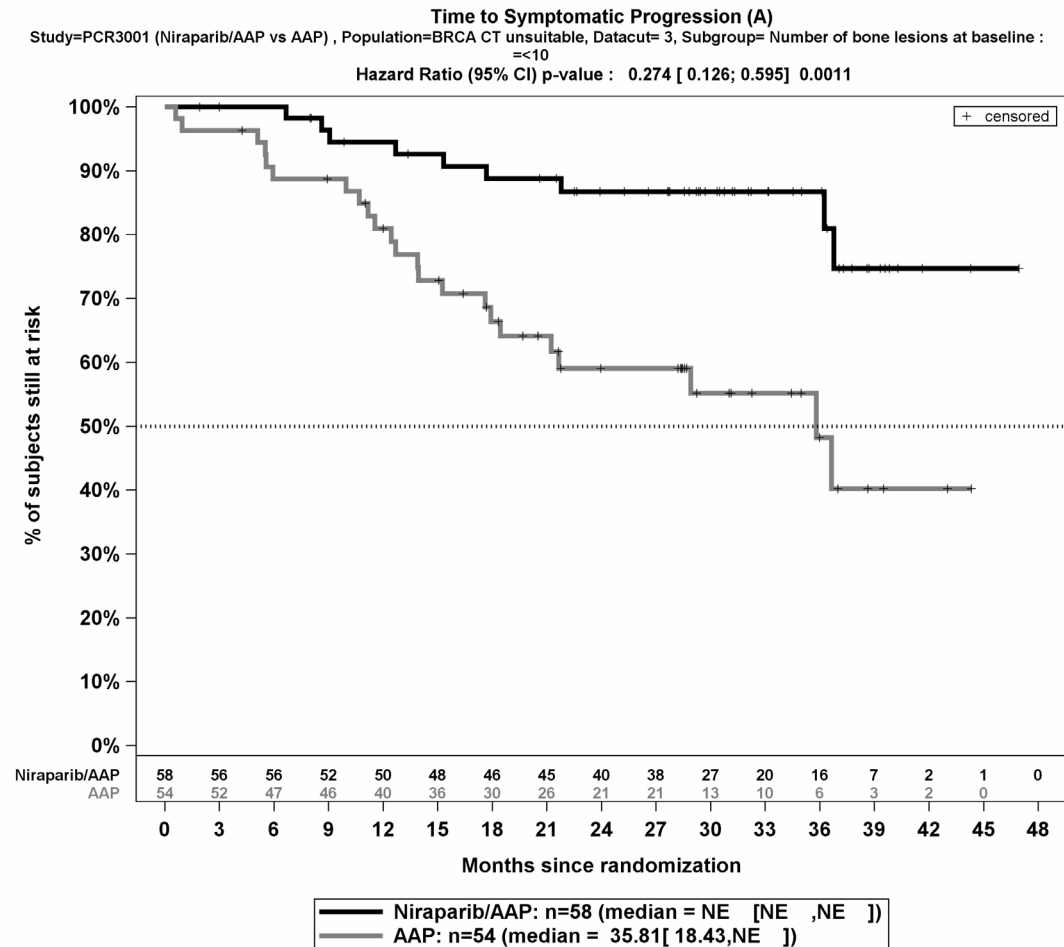


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP)* (Sensitivitätsanalyse - Morbide Ereignisse) aus der Studie MAGNITUDE für die Zielpopulation, *Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline*, Kategorie  $\leq 10$

**Time to Symptomatic Progression (A)**  
 Study=PCR3001 (Niraparib/AAP vs AAP) , Population=BRCA CT unsuitable, Datacut= 3, Subgroup= Number of bone lesions at baseline : >10  
 Hazard Ratio (95% CI) p-value : 0.814 [ 0.414; 1.600] 0.5511

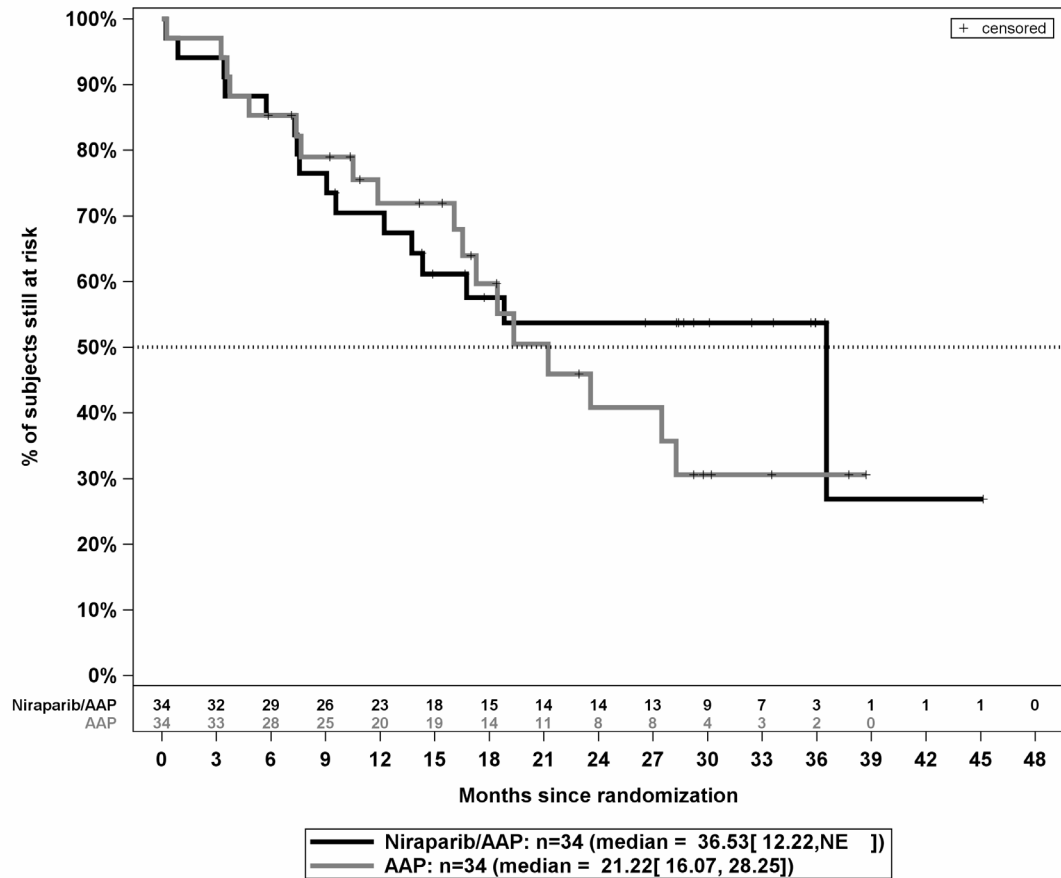


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP)* (Sensitivitätsanalyse - Morbide Ereignisse) aus der Studie MAGNITUDE für die Zielpopulation, *Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Kategorie > 10*

Tabelle 2: Sensitivitätsanalyse: Komponente 3 „Krebsbedingte morbide Ereignisse“

		Niraparib/AAP							AAP										
		n/N( %)	Quantile			Survival at				Quantile			Survival at			Niraparib/AAP vs AAP			
Variable	Subgroup	n/N( %)	25th	50th	75th	6	12	18	n/N( %)	25th	50th	75th	6	12	18	HR (95 % CI) : p Value	p-value (log-rank)	p-value (Wilcoxon)	p-interaction
All	All	5/ 92 (5,4 %)	NE [NE; NE]	NE [N E; NE]	NE [N E; NE]	98,9 % [92,5 %; 99,8 %]	96,6 % [89,7 %; 98,9 %]	95,3 % [87,8 %; 98,2 %]	7/ 88 (8,0 %)	NE [31,4 09; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	98,8 % [92,0 %; 99,8 %]	96,3 % [89,1 %; 98,8 %]	94,9 % [86,9 %; 98,1 %]	0,636 [0,202; 2,008]	0,4370	0,6881	
Age	age < 65 years	3/ 32 (9,4 %)	NE [15,3 10; NE]	NE [N E; NE]	NE [N E; NE]	100,0 % [NE; NE]	96,6 % [77,9 %; 99,5 %]	92,8 % [74,2 %; 98,2 %]	2/ 29 (6,9 %)	NE [31,4 09; NE]	NE [31,4 09; NE]	NE [NE; NE]	100,0 % [NE; NE]	96,3 % [76,5 %; 99,5 %]	96,3 % [76,5 %; 99,5 %]	1,242 [0,207; 7,457]	0,8124	0,6451	0,5288
	>= 65 to < 75 years	1/ 36 (2,8 %)	NE [NE; NE]	NE [N E; NE]	NE [N E; NE]	100,0 % [NE; NE]	97,1 % [81,4 %; 99,6 %]	97,1 % [81,4 %; 99,6 %]	4/ 41 (9,8 %)	NE [23,5 56; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	100,0 % [NE; NE]	97,2 % [81,9 %; 99,6 %]	94,0 % [77,9 %; 98,5 %]	0,238 [0,027; 2,143]	0,1645	0,2803	
	>= 75 years	1/ 24 (4,2 %)	NE [3,48 3; NE]	NE [N E; NE]	NE [N E; NE]	95,8 % [73,9 %; 99,4 %]	95,8 % [73,9 %; 99,4 %]	95,8 % [73,9 %; 99,4 %]	1/ 18 (5,6 %)	NE [5,55 2; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	94,4 % [66,6 %; 99,2 %]	94,4 % [66,6 %; 99,2 %]	94,4 % [66,6 %; 99,2 %]	0,783 [0,049; 12,532]	0,8626	0,8894	

		Niraparib/AAP							AAP												
			Quantile			Survival at						Quantile			Survival at			Niraparib/AAP vs AAP			
Variable	Subgroup	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	HR (95 % CI) : p Value	p-value (log-rank)	p-value (Wilcoxon)	p-interaction		
Race - category1	white	3/ 63 (4,8 %)	NE [NE; NE]	NE [N E; NE ]	NE [N E; NE ]	98,4 % [89,1 %; 99,8 %]	95,0 % [85,4 %; 98,4 %]	95,0 % [85,4 %; 98,4 %]	5/ 69 (7,2 %)	NE [31,4 09; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	100,0 % [NE; NE]	96,8 % [87,8 %; 99,2 %]	95,0 % [85,1 %; 98,4 %]	0,610 [0,145; 2,562]	0,4950	0,8694	1,0000		
	Asian	0/ 12 (0,0 %)	NE [NE; NE]	NE [N E; NE ]	NE [N E; NE ]	100,0 % [NE; NE]	100,0 % [NE; NE]	100,0 % [NE; NE]	2/ 13 (15,4 %)	NE [5,55 2; NE]	NE [23,5 56; NE]	NE [NE; NE]	92,3 % [56,6 %; 98,9 %]	92,3 % [56,6 %; 98,9 %]	92,3 % [56,6 %; 98,9 %]	0,000 [0,000; 0,9977]	0,1387	0,1559			
	other	2/ 17 (11,8 %)	NE [15,3 10; NE]	NE [N E; NE ]	NE [N E; NE ]	100,0 % [NE; NE]	100,0 % [NE; NE]	92,9 % [59,1 %; 99,0 %]	0/ 6 (0,0 %)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	100,0 % [NE; NE]	100,0 % [NE; NE]	100,0 % [NE; NE]	NE	0,4060	0,4074			
Region	Asia-Pacific	0/ 18 (0,0 %)	NE [NE; NE]	NE [N E; NE ]	NE [N E; NE ]	100,0 % [NE; NE]	100,0 % [NE; NE]	100,0 % [NE; NE]	2/ 19 (10,5 %)	NE [5,55 2; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	94,7 % [68,1 %; 99,2 %]	94,7 % [68,1 %; 99,2 %]	94,7 % [68,1 %; 99,2 %]	0,000 [0,000; 0,9977]	0,1550	0,1621	0,9960		

		Niraparib/AAP							AAP										
		Quantile			Survival at					Quantile			Survival at			Niraparib/AAP vs AAP			
Variable	Subgroup	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	HR (95 % CI) : p Value	p-value (log-rank)	p-value (Wilcoxon)	p-interaction
	Europe	3/ 52 (5,8 %)	NE [NE; NE]	NE [N E; NE]	NE [N E; NE]	100,0 % [NE; NE]	98,0 % [86,4 %; 99,7 %]	95,6 % [83,3 %; 98,9 %]	3/ 48 (6,3 %)	NE [27,4 66; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	100,0 % [NE; NE]	97,7 % [84,9 %; 99,7 %]	94,9 % [81,1 %; 98,7 %]	0,855 [0,172; 4,242]	0,8480	0,9328	
	America	2/ 22 (9,1 %)	NE [3,48 3; NE]	NE [N E; NE]	NE [N E; NE]	95,5 % [71,9 %; 99,3 %]	90,4 % [66,8 %; 97,5 %]	90,4 % [66,8 %; 97,5 %]	2/ 21 (9,5 %)	NE [11,5 32; NE]	NE [31,4 09; NE]	NE [31,4 09; NE]	100,0 % [NE; NE]	94,7 % [68,1 %; 99,2 %]	94,7 % [68,1 %; 99,2 %]	0,901 [0,124; 6,525]	0,9181	0,6481	
Baseline ECOG performance status	0	4/ 57 (7,0 %)	NE [NE; NE]	NE [N E; NE]	NE [N E; NE]	100,0 % [NE; NE]	96,4 % [86,5 %; 99,1 %]	94,6 % [84,1 %; 98,2 %]	3/ 61 (4,9 %)	NE [31,4 09; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	100,0 % [NE; NE]	100,0 % [NE; NE]	98,0 % [86,9 %; 99,7 %]	1,292 [0,289; 5,781]	0,7373	0,4394	0,1311
	1	1/ 35 (2,9 %)	NE [NE; NE]	NE [N E; NE]	NE [N E; NE]	97,1 % [80,9 %; 99,6 %]	97,1 % [80,9 %; 99,6 %]	97,1 % [80,9 %; 99,6 %]	4/ 27 (14,8 %)	NE [5,55 2; NE]	NE [27,4 66; NE]	NE [NE; NE]	96,0 % [74,8 %; 99,4 %]	86,8 % [64,3 %; 95,6 %]	86,8 % [64,3 %; 95,6 %]	0,178 [0,020; 1,597]	0,0822	0,1572	

		Niraparib/AAP							AAP										
		Quantile			Survival at					Quantile			Survival at			Niraparib/AAP vs AAP			
Variable	Subgroup	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	HR (95 % CI) : p Value	p-value (log-rank)	p-value (Wilcoxon)	p-interaction
BPI-SF Question 3 (worst pain in the last 24 hours) score	0	4/ 52 (7,7 %)	NE [NE; NE]	NE [N E; NE]	NE [N E; NE]	98,0 % [86,9 %; 99,7 %]	94,0 % [82,4 %; 98,0 %]	91,7 % [79,4 %; 96,8 %]	4/ 49 (8,2 %)	NE [31,4 09; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	97,9 % [86,1 %; 99,7 %]	97,9 % [86,1 %; 99,7 %]	95,5 % [83,2 %; 98,9 %]	0,950 [0,237; 3,804] 0,9428	0,9428	0,7109	0,5056
	1 to 3	1/ 40 (2,5 %)	NE [NE; NE]	NE [N E; NE]	NE [N E; NE]	100,0 % [NE; NE]	100,0 % [NE; NE]	100,0 % [NE; NE]	2/ 35 (5,7 %)	NE [27,4 66; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	100,0 % [NE; NE]	96,9 % [79,8 %; 99,6 %]	96,9 % [79,8 %; 99,6 %]	0,366 [0,033; 4,051] 0,4125	0,3930	0,3781	
	>3	0							1/ 4 (25,0 %)	NE [11,5 32; NE]	NE [11,5 32; NE]	NE [11,5 32; NE]	100,0 % [NE; NE]	75,0 % [12,8 %; 96,1 %]	75,0 % [12,8 %; 96,1 %]	NE			
Past taxane-based chemotherapy exposure	yes	2/ 26 (7,7 %)	NE [7,55 6; NE]	NE [N E; NE]	NE [N E; NE]	100,0 % [NE; NE]	91,3 % [69,5 %; 97,8 %]	91,3 % [69,5 %; 97,8 %]	3/ 27 (11,1 %)	NE [11,5 32; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	96,2 % [75,7 %; 99,4 %]	92,1 % [72,1 %; 98,0 %]	92,1 % [72,1 %; 98,0 %]	0,755 [0,126; 4,525] 0,7588	0,7580	0,8870	0,9156



		Niraparib/AAP							AAP												
			Quantile			Survival at						Quantile			Survival at			Niraparib/AAP vs AAP			
Variable	Subgroup	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	HR (95 % CI) : p Value	p-value (log-rank)	p-value (Wilcoxon)	p-interaction		
	no	3/ 66 (4,5 %)	NE [NE; NE]	NE [N E; NE ]	NE [N E; NE ]	98,5 % [89,7 %; 99,8 %]	98,5 % [89,7 %; 99,8 %]	96,7 % [87,5 %; 99,2 %]	4/ 61 (6,6 %)	NE [31,4 09; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	100,0 % [NE; NE]	98,3 % [88,4 %; 99,8 %]	96,1 % [85,3 %; 99,0 %]	0,614 [0,137; 2,748]	0,5195	0,7574			
Past AR-targeted therapy exposure	yes	0/ 6 (0,0 %)	NE [NE; NE]	NE [N E; NE ]	NE [N E; NE ]	100,0 % [NE; NE]	100,0 % [NE; NE]	100,0 % [NE; NE]	0/ 4 (0,0 %)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	100,0 % [NE; NE]	100,0 % [NE; NE]	100,0 % [NE; NE]	NE			0,9999		
	no	5/ 86 (5,8 %)	NE [NE; NE]	NE [N E; NE ]	NE [N E; NE ]	98,8 % [91,9 %; 99,8 %]	96,4 % [89,1 %; 98,8 %]	95,0 % [87,1 %; 98,1 %]	7/ 84 (8,3 %)	NE [31,4 09; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	98,8 % [91,8 %; 99,8 %]	96,2 % [88,7 %; 98,8 %]	94,7 % [86,4 %; 98,0 %]	0,650 [0,206; 2,051]	0,4593	0,7024			
prior AAP use in mCRPC	yes	2/ 23 (8,7 %)	NE [3,48 3; NE]	NE [N E; NE ]	NE [N E; NE ]	95,7 % [72,9 %; 99,4 %]	91,1 % [68,8 %; 97,7 %]	91,1 % [68,8 %; 97,7 %]	1/ 18 (5,6 %)	NE [31,4 09; NE]	NE [31,4 09; NE]	NE [31,4 09; NE]	100,0 % [NE; NE]	100,0 % [NE; NE]	100,0 % [NE; NE]	1,587 [0,144;17,508]	0,7038	0,3155	0,2914		
	no	3/ 69 (4,3 %)	NE [NE; NE]	NE [N E; NE ]	NE [N E; NE ]	100,0 %	98,4 % [89,4 %]	96,7 % [87,6 %]	6/ 70 (8,6 %)	NE [27,4 %]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	98,6 % [90,2 %]	95,4 % [86,3 %]	93,5 % [83,4 %]	0,431 [0,107; ]	0,2212	0,2564			

			Niraparib/AAP						AAP												
			Quantile			Survival at						Quantile			Survival at			Niraparib/AAP vs AAP			
Variable	Subgroup	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	HR (95 % CI) : p Value	p-value (log-rank)	p-value (Wilcoxon)	p-interaction		
				NE]	NE]	[NE; NE]	%; 99,8 %]	%; 99,2 %]		66; NE]			%; 99,8 %]	%; 98,5 %]	%; 97,5 %]	1,728] 0,2347					
Presence of visceral metastases	yes	0/ 8 (0,0 %)	NE [NE; NE]	NE [N E; NE]	NE [N E; NE]	100,0 % [NE; NE]	100,0 % [NE; NE]	100,0 % [NE; NE]	2/ 8 (25,0 %)	23,55 6 [11,5 32; NE]	23,55 6 [11,5 32; NE]	NE [23,5 56; NE]	100,0 % [NE; NE]	83,3 % [27,3 %; 97,5 %]	83,3 % [27,3 %; 97,5 %]	0,000 [ 0,000; 0,9978]	0,19 85	0,2568	0,9941		
	no	5/ 84 (6,0 %)	NE [NE; NE]	NE [N E; NE]	NE [N E; NE]	98,8 % [91,8 %; 99,8 %]	96,3 % [88,9 %; 98,8 %]	94,9 % [87,0 %; 98,1 %]	5/ 80 (6,3 %)	NE [31,4 09; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	98,7 % [91,4 %; 99,8 %]	97,4 % [90,1 %; 99,4 %]	95,9 % [87,6 %; 98,7 %]	0,893 [ 0,258; 3,088] 0,8579	0,85 81	0,8852			
Bone metastasis only at entry	yes	4/ 37 (10,8 %)	NE [18,8 25; NE]	NE [N E; NE]	NE [N E; NE]	97,3 % [82,3 %; 99,6 %]	91,9 % [76,9 %; 97,3 %]	91,9 % [76,9 %; 97,3 %]	3/ 39 (7,7 %)	NE [31,4 09; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	97,4 % [83,2 %; 99,6 %]	97,4 % [83,2 %; 99,6 %]	97,4 % [83,2 %; 99,6 %]	1,364 [ 0,305; 6,098] 0,6842	0,68 30	0,4406	0,1510		
	no	1/ 55 (1,8 %)	NE [NE; NE]	NE [N E; NE]	NE [N E; NE]	100,0 % [NE; NE]	100,0 % [NE; NE]	97,7 % [84,6 %; %]	4/ 49 (8,2 %)	NE [23,5 56; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	100,0 % [NE; NE]	95,4 % [82,9 %; %]	92,6 % [78,7 %; %]	0,203 [ 0,023; 1,823] 0,1546	0,11 47	0,1228			

		Niraparib/AAP						AAP											
		Quantile			Survival at					Quantile			Survival at			Niraparib/AAP vs AAP			
Variable	Subgroup	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	HR (95 % CI) : p Value	p-value (log-rank)	p-value (Wilcoxon)	p-interaction
								99,7 %]						98,8 %]	97,6 %]				
Number of bone lesions at baseline	=<10	1/ 58 (1,7 %)	NE [NE; NE]	NE [N E; NE ]	NE [N E; NE ]	100,0 % [NE; NE]	100,0 % [NE; NE]	98,0 % [86,9 %; 99,7 %]	3/ 54 (5,6 %)	NE [31,4 09; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	98,1 % [87,1 %; 99,7 %]	96,1 % [85,2 %; 99,0 %]	96,1 % [85,2 %; 99,0 %]	0,287 [0,030; 2,768]	0,2502	0,3342	0,3751
	>10	4/ 34 (11,8 %)	NE [9,56 1; NE]	NE [N E; NE ]	NE [N E; NE ]	97,1 % [80,9 %; 99,6 %]	90,5 % [73,2 %; 96,8 %]	90,5 % [73,2 %; 96,8 %]	4/ 34 (11,8 %)	NE [16,1 64; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	100,0 % [NE; NE]	96,9 % [79,8 %; 99,6 %]	92,3 % [71,7 %; 98,1 %]	0,954 [0,238; 3,823]	0,9470	0,6835	
Baseline PSA above median	yes	3/ 43 (7,0 %)	NE [NE; NE]	NE [N E; NE ]	NE [N E; NE ]	97,7 % [84,6 %; 99,7 %]	95,1 % [81,8 %; 98,8 %]	92,2 % [77,7 %; 97,4 %]	4/ 37 (10,8 %)	NE [16,1 64; NE]	NE [27,4 66; NE]	NE [NE; NE]	100,0 % [NE; NE]	97,0 % [80,4 %; 99,6 %]	92,6 % [72,8 %; 98,1 %]	0,484 [0,107; 2,193]	0,3365	0,6774	0,7958
	no	2/ 49 (4,1 %)	NE [NE; NE]	NE [N E; NE ]	NE [N E; NE ]	100,0 % [NE; NE]	97,9 % [85,8 %; 99,7 %]	97,9 % [85,8 %; 99,7 %]	3/ 51 (5,9 %)	NE [31,4 09; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	98,0 % [86,9 %; 99,7 %]	96,0 % [84,9 %; 99,0 %]	96,0 % [84,9 %; 99,0 %]	0,674 [0,112; 4,043]	0,6639	0,8074	

			Niraparib/AAP						AAP												
			Quantile			Survival at						Quantile			Survival at			Niraparib/AAP vs AAP			
Variable	Sub-group	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	HR (95 % CI) : p Value	p-value (log-rank)	p-value (Wilcoxon)	p-interaction		
Gene Mutation Type	BRC A	5/ 92 (5,4 %)	NE [NE; NE]	NE [N E; NE ]	NE [N E; NE ]	98,9 % [92,5 %; 99,8 %]	96,6 % [89,7 %; 98,9 %]	95,3 % [87,8 %; 98,2 %]	7/ 88 (8,0 %)	NE [31,4 09; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	98,8 % [92,0 %; 99,8 %]	96,3 % [89,1 %; 98,8 %]	94,9 % [86,9 %; 98,1 %]	0,636 [0,202; 2,008]	0,4370	0,6881			

**Tabelle 3: Sensitivitätsanalyse: Symptomatische Progression (Morbidereignisse) und zusätzliche Berücksichtigung der „chronischen Opioidgabe“**

			Niraparib/AAP						AAP												
			Quantile			Survival at						Quantile			Survival at			Niraparib/AAP vs AAP			
Variable	Subgroup	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	HR (95% CI) : p Value	p-value (log-rank)	p-value (Wilcoxon)	p-interaction		
All	All	35/92 (38,0%)	16,756 [9,068; 24,706]	NE [29,864; NE]	NE [NE; NE]	90,1% [81,8%; 94,7%]	81,1% [71,3%; 87,8%]	72,7% [62,0%; 80,8%]	54/ 88 (61,4%)	7,655 [5,520; 12,682]	18,431 [15,244; 27,466]	36,632 [28,912; NE]	79,4% [69,3%; 86,5%]	67,3% [56,2%; 76,1%]	51,6% [40,2%; 61,9%]	0,477 [0,311; 0,732] 0,0007	0,0005	0,0023			
Age	age < 65 years	12/32 (37,5%)	12,682 [0,887; NE]	NE [17,676; NE]	NE [NE; NE]	90,6% [73,7%; 96,9%]	80,9% [62,3%; 90,9%]	67,8% [48,4%; 81,2%]	19/ 29 (65,5%)	6,571 [3,023; 12,452]	16,066 [7,655; 21,224]	NE [17,544; NE]	75,6% [55,4%; 87,5%]	60,8% [40,3%; 76,1%]	38,0% [20,3%; 55,6%]	0,421 [0,203; 0,875] 0,0204	0,0170	0,0268	0,6807		
	>= 65 to < 75 years	15/36 (41,7%)	8,608 [5,749; 31,113]	31,737 [23,392; NE]	NE [NE; NE]	88,6% [72,5%; 95,6%]	74,3% [56,5%; 85,7%]	74,3% [56,5%; 85,7%]	26/ 41 (63,4%)	7,392 [4,534; 12,682]	19,351 [11,532; 29,897]	35,811 [28,255; NE]	78,0% [62,1%; 87,9%]	62,7% [45,9%; 75,6%]	51,9% [35,3%; 66,1%]	0,502 [0,264; 0,954]	0,0322	0,0623			

			Niraparib/AAP						AAP												
			Quantile			Survival at						Quantile			Survival at			Niraparib/AAP vs AAP			
Variable	Subgroup	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	HR (95% CI) : p Value	p-value (log-rank)	p-value (Wilcoxon)	p-interaction		
																0,0355					
	>= 75 years	8/ 24 (33,3%)	16,756 [3,417; 36,238]	36,238 [16,756; 36,238]	36,238 [NE; NE]	91,3% [69,5%; 97,8%]	91,3% [69,5%; 97,8%]	74,5% [48,6%; 88,6%]	9/ 18 (50,0%)	18,431 [5,552; 19,844]	21,257 [16,526; NE]	36,632 [19,844; NE]	88,9% [62,4%; 97,1%]	88,9% [62,4%; 97,1%]	75,0% [45,8%; 90,0%]	0,730 [0,270; 1,978] 0,5364	0,5349	0,4842			
Race - category1	white	27/ 63 (42,9%)	15,639 [7,425; 24,706]	36,238 [24,706; NE]	NE [NE; NE]	90,4% [79,8%; 95,6%]	78,9% [66,5%; 87,2%]	71,9% [58,7%; 81,6%]	42/ 69 (60,9%)	10,678 [5,947; 13,930]	18,431 [16,066; 27,466]	35,811 [27,466; NE]	85,4% [74,5%; 91,9%]	69,7% [57,0%; 79,3%]	52,5% [39,4%; 64,1%]	0,522 [0,320; 0,852] 0,0093	0,0082	0,0245	0,6273		
	Asian	3/ 12 (25,0%)	NE [0,657; NE]	NE [3,417; NE]	NE [NE; NE]	83,3% [48,2%; 95,6%]	75,0% [40,8%; 91,2%]	75,0% [40,8%; 91,2%]	8/ 13 (61,5%)	5,552 [3,023; 15,967]	15,967 [4,600; NE]	NE [15,244; NE]	61,5% [30,8%; 81,8%]	61,5% [30,8%; 81,8%]	46,2% [19,2%; 69,6%]	0,364 [0,096; 1,377] 0,1365	0,1206	0,2046			

			Niraparib/AAP						AAP												
			Quantile			Survival at						Quantile			Survival at			Niraparib/AAP vs AAP			
Variable	Sub-group	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	HR (95% CI) : p Value	p-value (log-rank)	p-value (Wilcoxon)	p-interaction		
	other	5/ 17 (29,4%)	16,756 [0,230; NE]	NE [16,756; NE]	NE [NE; NE]	94,1% [65,0%; 99,1%]	94,1% [65,0%; 99,1%]	73,9% [44,5%; 89,4%]	4/ 6 (66,7%)	5,092 [0,953; 36,632]	21,076 [0,953; NE]	NE [5,092; NE]	50,0% [11,1%; 80,4%]	50,0% [11,1%; 80,4%]	50,0% [11,1%; 80,4%]	0,388 [0,101; 1,494] 0,1685	0,1552	0,1554			
Region	Asia-Pacific	7/ 18 (38,9%)	9,068 [0,657; NE]	NE [9,068; NE]	NE [31,737; NE]	83,3% [56,8%; 94,3%]	72,2% [45,6%; 87,4%]	66,7% [40,4%; 83,4%]	13/ 19 (68,4%)	5,684 [3,023; 17,610]	18,431 [5,684; 29,897]	NE [18,431; NE]	73,7% [47,9%; 88,1%]	68,4% [42,8%; 84,4%]	52,6% [28,7%; 71,9%]	0,497 [0,197; 1,256] 0,1396	0,1321	0,2807	0,8180		
	Europe	20/ 52 (38,5%)	18,825 [7,556; 29,175]	36,238 [24,706; NE]	NE [NE; NE]	92,1% [80,3%; 97,0%]	86,1% [73,0%; 93,1%]	75,1% [60,2%; 85,1%]	28/ 48 (58,3%)	11,170 [5,092; 17,544]	21,224 [17,281; 35,811]	36,632 [27,466; NE]	80,9% [66,5%; 89,6%]	71,7% [56,2%; 82,5%]	58,6% [42,3%; 71,8%]	0,505 [0,283; 0,900] 0,0204	0,0181	0,0307			

			Niraparib/AAP						AAP												
			Quantile			Survival at						Quantile			Survival at			Niraparib/AAP vs AAP			
Variable	Subgroup	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	HR (95% CI) : p Value	p-value (log-rank)	p-value (Wilcoxon)	p-interaction		
	America	8/ 22 (36,4%)	12,682 [0,887; NE]	NE [12,682; NE]	NE [NE; NE]	90,9% [68,3%; 97,6%]	76,8% [52,8%; 89,6%]	72,0% [47,9%; 86,3%]	13/ 21 (61,9%)	7,392 [0,263; 11,532]	13,897 [7,392; NE]	NE [13,897; NE]	81,0% [56,9%; 92,4%]	56,7% [33,3%; 74,7%]	36,1% [16,4%; 56,3%]	0,447 [0,183; 1,091] 0,0770	0,0698	0,0774			
Baseline ECOG performance status	0	21/ 57 (36,8%)	20,008 [9,561; 31,737]	NE [31,737; NE]	NE [NE; NE]	94,7% [84,6%; 98,3%]	86,0% [73,9%; 92,7%]	77,2% [64,0%; 86,1%]	36/ 61 (59,0%)	10,678 [5,092; 15,967]	19,844 [15,967; 35,811]	NE [35,811; NE]	82,0% [69,8%; 89,6%]	70,1% [56,7%; 80,0%]	53,9% [40,3%; 65,7%]	0,455 [0,265; 0,782] 0,0044	0,0035	0,0047	0,9238		
	1	14/ 35 (40,0%)	9,068 [3,417; 29,175]	31,113 [15,639; NE]	NE [NE; NE]	82,3% [64,7%; 91,6%]	72,9% [54,2%; 84,9%]	65,3% [45,8%; 79,3%]	18/ 27 (66,7%)	5,585 [2,563; 12,682]	17,544 [6,669; 27,466]	28,255 [18,431; NE]	73,4% [52,2%; 86,4%]	60,7% [39,1%; 76,7%]	46,2% [25,3%; 64,9%]	0,458 [0,225; 0,935] 0,0320	0,0282	0,1507			



			Niraparib/AAP						AAP												
			Quantile			Survival at						Quantile			Survival at			Niraparib/AAP vs AAP			
Variable	Subgroup	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	HR (95% CI) : p Value	p-value (log-rank)	p-value (Wilcoxon)	p-interaction		
BPI-SF Question 3 (worst pain in the last 24 hours) score	0	19/52 (36,5%)	21,782 [8,608; 31,113]	36,238 [29,864; NE]	NE [NE; NE]	94,1% [82,7%; 98,1%]	84,0% [70,5%; 91,6%]	75,6% [61,0%; 85,4%]	30/ 49 (61,2%)	11,170 [5,684; 15,967]	18,431 [15,244; 28,912]	36,632 [21,257; NE]	87,6% [74,4%; 94,2%]	72,6% [57,5%; 83,1%]	51,5% [36,0%; 65,0%]	0,449 [0,252; 0,803] 0,0069	0,0056	0,0111	0,7191		
	1 to 3	16/40 (40,0%)	12,222 [3,417; 22,111]	NE [18,825; NE]	NE [NE; NE]	85,0% [69,6%; 93,0%]	77,3% [61,0%; 87,5%]	68,9% [51,7%; 81,1%]	20/ 35 (57,1%)	5,585 [3,253; 16,066]	19,351 [7,392; NE]	NE [27,466; NE]	71,3% [53,2%; 83,4%]	65,1% [46,7%; 78,5%]	55,2% [36,8%; 70,2%]	0,585 [0,302; 1,132] 0,1116	0,1075	0,1483			
	>3	0							4/ 4 (100,0%)	4,550 [3,581; 11,532]	8,526 [3,581; 29,897]	20,715 [3,581; 29,897]	50,0% [5,8%; 84,5%]	25,0% [0,9%; 66,5%]	25,0% [0,9%; 66,5%]	NE					
Past taxane-based chemothe	yes	11/26 (42,3%)	9,068 [0,657; NE]	NE [9,561; NE]	NE [NE; NE]	84,6% [64,0%; 91,6%]	67,6% [45,3%; 85,4%]	57,8% [35,4%; 75,6%]	19/ 27 (70,4%)	6,669 [0,953; 17,392]	17,610 [7,392; 29,897]	29,897 [18,418; 42,118]	77,8% [57,1%; 94,2%]	63,0% [42,1%; 83,1%]	47,2% [27,6%; 65,0%]	0,573 [0,270; 1,316] 0,0069	0,1416	0,3882	0,6933		

			Niraparib/AAP						AAP												
			Quantile			Survival at						Quantile			Survival at			Niraparib/AAP vs AAP			
Variable	Subgroup	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	HR (95% CI) : p Value	p-value (log-rank)	p-value (Wilcoxon)	p-interaction		
rapy exposure			17,676]			93,9%	82,4%	74,9%		15,967]	28,255]	31; NE]	89,3%	78,1%	64,6%	1,215] [0,1465					
	no	24/66 (36,4%)	20,008 [12,222; 31,113]	NE [31,113; NE]	NE [NE; NE]	92,3% [82,5%; 96,7%]	86,1% [75,1%; 92,5%]	78,1% [65,8%; 86,4%]	35/61 (57,4%)	9,955 [4,797; 13,897]	19,844 [13,897; 35,811]	NE [28,912; NE]	80,1% [67,6%; 88,2%]	69,3% [55,7%; 79,5%]	53,8% [39,8%; 65,9%]	0,455 [0,270; 0,768] [0,0032	0,0025	0,0026			
Past AR-targeted therapy exposure	yes	2/6 (33,3%)	7,425 [5,749; NE]	NE [5,749; NE]	NE [5,749; NE]	80,0% [20,4%; 96,9%]	60,0% [12,6%; 88,2%]	60,0% [12,6%; 88,2%]	2/4 (50,0%)	3,450 [3,023; NE]	NE [3,023; NE]	NE [3,023; NE]	50,0% [5,8%; 84,5%]	50,0% [5,8%; 84,5%]	50,0% [5,8%; 84,5%]	0,393 [0,051; 3,032] [0,3706	0,3568	0,2278	0,8017		
	no	33/86 (38,4%)	16,756 [9,068; 24,706]	NE [29,864; NE]	NE [NE; NE]	90,6% [82,2%; 95,2%]	82,3% [72,3%; 88,9%]	73,4% [62,5%; 81,7%]	52/84 (61,9%)	9,955 [5,552; 13,897]	18,431 [15,967; 27,466]	36,632 [28,912; NE]	80,9% [70,8%; 87,9%]	68,4% [57,1%; 77,3%]	52,2% [40,5%; 62,6%]	0,474 [0,305; 0,735] [0,0032	0,0007	0,0026			

			Niraparib/AAP						AAP												
			Quantile			Survival at						Quantile			Survival at			Niraparib/AAP vs AAP			
Variable	Subgroup	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	HR (95% CI) : p Value	p-value (log-rank)	p-value (Wilcoxon)	p-interaction		
																0,0009					
prior AAP use in mCRPC	yes	7/ 23 (30,4%)	9,068 [0,657; NE]	NE [9,068; NE]	NE [NE; NE]	82,2% [59,2%; 92,9%]	72,8% [49,0%; 86,8%]	72,8% [49,0%; 86,8%]	12/ 18 (66,7%)	5,684 [0,591; 13,930]	17,856 [5,684; NE]	36,632 [18,431; NE]	72,2% [45,6%; 87,4%]	66,7% [40,4%; 83,4%]	50,0% [25,9%; 70,1%]	0,476 [0,187; 1,215]	0,1124	0,2156	0,9458		
	no	28/ 69 (40,6%)	16,756 [9,068; 29,175]	NE [29,175; NE]	NE [NE; NE]	92,7% [83,4%; 96,9%]	83,8% [72,7%; 90,7%]	73,2% [60,8%; 82,2%]	42/ 70 (60,0%)	9,955 [5,092; 13,897]	19,351 [15,244; 28,255]	NE [28,255; NE]	81,2% [69,9%; 88,7%]	67,3% [54,7%; 77,2%]	51,9% [38,9%; 63,5%]	0,469 [0,289; 0,761]	0,0017	0,0037			
Presence of visceral metastases	yes	4/ 8 (50,0%)	4,977 [0,230; 12,682]	12,682 [0,230; NE]	NE [9,068; NE]	75,0% [31,5%; 93,1%]	60,0% [19,5%; 85,2%]	40,0% [6,6%; 73,4%]	8/ 8 (100,0%)	4,337 [0,953; 11,532]	9,462 [0,953; 17,281]	16,624 [5,092; 19,351]	62,5% [22,9%; 86,1%]	37,5% [8,7%; 67,4%]	12,5% [0,7%; 42,3%]	0,563 [0,168; 1,885]	0,3452	0,6577	0,7979		

			Niraparib/AAP						AAP												
			Quantile			Survival at						Quantile			Survival at			Niraparib/AAP vs AAP			
Variable	Subgroup	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	HR (95% CI) : p-value	p-value (log-rank)	p-value (Wilcoxon)	p-interaction		
	no	31/84 (36,9%)	18,825 [9,068; 29,175]	NE [31,13; NE]	NE [NE; NE]	91,5% [83,1%; 95,9%]	82,9% [72,9%; 89,5%]	75,2% [64,3%; 83,3%]	46/ 80 (57,5%)	10,513 [5,552; 13,930]	21,224 [16,526; 29,897]	NE [29,897; NE]	81,1% [70,6%; 88,1%]	70,4% [58,8%; 79,3%]	56,0% [43,8%; 66,4%]	0,488 [0,308; 0,771] 0,0021	0,0017	0,0040			
Bone metastasis only at entry	yes	16/37 (43,2%)	17,676 [7,556; 29,175]	31,737 [21,782; NE]	NE [NE; NE]	94,6% [80,1%; 98,6%]	83,8% [67,4%; 92,4%]	72,4% [54,7%; 84,1%]	24/ 39 (61,5%)	10,678 [3,745; 16,526]	21,224 [13,930; 35,811]	35,811 [28,255; NE]	79,5% [63,1%; 89,2%]	71,5% [54,5%; 83,1%]	54,1% [36,7%; 68,6%]	0,526 [0,279; 0,994] 0,0479	0,0443	0,0496	0,6082		
	no	19/55 (34,5%)	15,310 [5,749; 36,238]	NE [29,864; NE]	NE [NE; NE]	87,1% [74,8%; 93,6%]	79,3% [65,8%; 88,0%]	73,2% [58,9%; 83,2%]	30/ 49 (61,2%)	7,655 [4,534; 12,682]	17,544 [11,532; 28,912]	36,632 [21,224; NE]	79,4% [65,0%; 88,3%]	63,8% [48,3%; 75,8%]	49,6% [34,2%; 63,1%]	0,452 [0,253; 0,807] 0,0072	0,0059	0,0242			

			Niraparib/AAP						AAP												
			Quantile			Survival at						Quantile			Survival at			Niraparib/AAP vs AAP			
Variable	Sub-group	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	HR (95% CI) : p Value	p-value (log-rank)	p-value (Wilcoxon)	p-interaction		
Number of bone lesions at baseline	=<10	17/58 (29,3%)	29,175 [15,639; NE]	NE [36,238; NE]	NE [NE; NE]	96,5% [86,6%; 99,1%]	91,0% [79,6%; 96,1%]	83,4% [70,5%; 91,0%]	28/ 54 (51,9%)	12,682 [5,520; 17,610]	21,651 [17,610; NE]	NE [35,811; NE]	85,0% [72,2%; 92,2%]	77,2% [63,3%; 86,4%]	60,9% [46,0%; 72,8%]	0,426 [0,232; 0,781] 0,0058	0,0045	0,0040	0,6811		
	>10	18/34 (52,9%)	7,425 [1,807; 14,324]	22,111 [9,068; NE]	NE [31,113; NE]	79,4% [61,6%; 89,6%]	64,6% [46,1%; 78,1%]	54,6% [36,2%; 69,8%]	26/ 34 (76,5%)	5,684 [3,253; 7,655]	15,967 [6,571; 18,431]	21,224 [16,526; NE]	70,5% [52,0%; 82,9%]	51,1% [32,9%; 66,7%]	36,1% [19,5%; 53,0%]	0,523 [0,284; 0,963] 0,0375	0,0345	0,1767			
Baseline PSA above median	yes	17/43 (39,5%)	9,561 [3,483; 23,392]	NE [17,676; NE]	NE [NE; NE]	85,9% [71,3%; 93,4%]	73,9% [57,8%; 84,6%]	66,2% [49,7%; 78,5%]	28/ 37 (75,7%)	5,092 [3,023; 6,669]	13,897 [5,684; 17,544]	19,351 [16,066; 35,811]	64,2% [46,4%; 77,4%]	51,4% [33,6%; 66,6%]	32,8% [17,0%; 49,6%]	0,318 [0,171; 0,589] 0,0003	0,0001	0,0033	0,0853		

			Niraparib/AAP						AAP												
			Quantile			Survival at						Quantile			Survival at			Niraparib/AAP vs AAP			
Variable	Sub-group	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	n/N(%)	25th	50th	75th	6	12	18	HR (95% CI) : p Value	p-value (log-rank)	p-value (Wilcoxon)	p-interaction		
	no	18/49 (36,7%)	20,008 [9,068; 31,737]	NE [29,175; NE]	NE [NE; NE]	93,8% [82,0%; 98,0%]	87,3% [73,9%; 94,1%]	78,4% [63,5%; 87,7%]	26/ 51 (51,0%)	12,682 [7,392; 18,431]	28,255 [17,906; NE]	NE [36,632; NE]	90,2% [78,0%; 95,8%]	78,3% [64,3%; 87,4%]	63,8% [48,8%; 75,5%]	0,619 [0,338; 1,132] 0,1196	0,1162	0,1113			
Gene Mutation Type	BRC A	35/92 (38,0%)	16,756 [9,068; 24,706]	NE [29,864; NE]	NE [NE; NE]	90,1% [81,8%; 94,7%]	81,1% [71,3%; 87,8%]	72,7% [62,0%; 80,8%]	54/ 88 (61,4%)	7,655 [5,520; 12,682]	18,431 [15,244; 27,466]	36,632 [28,912; NE]	79,4% [69,3%; 86,5%]	67,3% [56,2%; 76,1%]	51,6% [40,2%; 61,9%]	0,477 [0,311; 0,732] 0,0007	0,0005	0,0023			

## 5.2 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	07.03.2024
Stellungnahme zu	Niraparib/Abirateronacetat / Akeega
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anmerkung:</p> <p>Die Pfizer Pharma GmbH möchte zu der am 15. Februar 2024 veröffentlichten Dossierbewertung des IQWiG im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Niraparib/Abirateronacetat (in Kombination mit Prednis(ol)on) Stellung nehmen:</p> <p><b>Progressionsfreies Überleben als patientenrelevanter Endpunkt</b></p> <p>Das IQWiG folgt in seiner Bewertung vom 15.02.2024 der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers (pU), dass der Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) als unmittelbar patientenrelevant anzusehen sei, nicht und listet dieses nicht in der Liste der patientenrelevanten Endpunkte auf (1, 2).</p> <p>Die Verhinderung eines Progresses oder zumindest eine Stabilisierung des Tumorfortschreitens ist für die Patienten bedeutsam, da ein Progress sowohl auf das physische als auch psychische Wohlbefinden Einfluss nimmt. Sowohl für mCRPC-Patienten, die zuvor keine oder nur milde Symptome hatten, als auch für mCRPC-Patienten, die bereits symptomatisch waren und deren Symptomatik sich verschlimmert, kann ein Progress einen stark negativen Einfluss sowohl auf das physische Wohlbefinden als auch auf die Lebensqualität haben. Insbesondere das Auftreten von symptomatischen skelettalen</p>	<p>Das rPFS war in der Studie MAGNITUDE operationalisiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum der radiologischen Progression oder bis zum Tod, je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat.</p> <p>Für das rPFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon.</p> <p>Bei dem Endpunkt rPFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunkt-komponente „Mortalität“ wurde in der Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den PCWG3-Kriterien oder den RECIST Version 1.1-Kriterien).</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patienten-relevanz des Endpunktes rPFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p>



Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ereignissen sowie von Knochenmetastasen ist mit einer reduzierten Lebensqualität sowie starken Schmerzen assoziiert (3). Zudem wurde gezeigt, dass unter verschiedenen symptomatischen skelettalen Ereignissen, die Kompression des Spinalkanals, wie sie im Rahmen einer Krankheitsprogression auftreten kann, die größte Auswirkung auf die Lebensqualität hat (4).</p> <p>Des Weiteren spielt die psychische Belastung der Patienten eine äußerst wichtige Rolle. Patienten mit Krebserkrankungen sind verschiedenen psychischen Belastungen ausgesetzt, wie z. B. Depression oder der Angst vor einem Krankheitsprogress bzw. dem bevorstehenden Tod (5). In einem systematischen Review konnte unter Patienten mit einem Prostatakarzinom ein starker Zusammenhang zwischen der Angst vor einer Krankheitsprogression und einer Verschlechterung der Lebensqualität gezeigt werden. Aber auch psychische Symptome wie Depressionen können mit der Angst vor einer Krankheitsprogression zusammenhängen (6). Umso bedeutsamer ist es, einen Progress der Erkrankung zu verhindern oder zumindest eine Stabilisierung des Tumorfortschreitens zu erreichen, um eine Verstärkung der physischen und psychischen Belastung zu verhindern und somit den Erhalt oder die Verbesserung der Lebensqualität zu ermöglichen.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Aus den oben genannten Gründen sollte das PFS als patientenrelevanter Endpunkt in der Bewertung zu</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Niraparib/Abirateronacetat anerkannt und bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Niraparib/Abirateronacetat (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; IQWiG-Berichte – Nr. 1719 2024. URL: [A23-107 - Niraparib/Abirateronacetat - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 \(g-ba.de\)](https://www.iqwig.de/files/A23-107_-_Niraparib_Abirateronacetat_-_Nutzenbewertung_gemaess_35a_SGB_V_-_Version_1.0_(g-ba.de).pdf)
2. Janssen-Cilag GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Niraparib/Abirateronacetat (Akeega®) Modul 4 A 2024. URL: [2023 11 07 Modul 4 Niraparib Abirateronacetat.pdf \(g-ba.de\)](https://www.g-ba.de/SharedDocs/Anlagen/DE/2023/11/07/Modul_4_Niraparib_Abirateronacetat.pdf?__blob=publicationFile)
3. McKay R, Haider B, Duh MS, Valderrama A, Nakabayashi M, Fiorillo M, et al. Impact of symptomatic skeletal events on health-care resource utilization and quality of life among patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017;20(3):276-82.
4. Saad F, Ivanescu C, Phung D, Loriot Y, Abhyankar S, Beer TM, et al. Skeletal-related events significantly impact health-related quality of life in metastatic castration-resistant prostate cancer: data from PREVAIL and AFFIRM trials. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017;20(1):110-6.
5. Deimling GT, Bowman KF, Sterns S, Wagner LJ, Kahana B. Cancer-related health worries and psychological distress among older adult, long-term cancer survivors. *Psychooncology.* 2006;15(4):306-20.
6. James C, Brunckhorst O, Eymech O, Stewart R, Dasgupta P, Ahmed K. Fear of cancer recurrence and PSA anxiety in patients with prostate cancer: a systematic review. *Support Care Cancer.* 2022;30(7):5577-89.

### 5.3 Stellungnahme des vfa

Datum	07.03.2024
Stellungnahme zu	Niraparib/Abirateronacetat (Akeega)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Februar 2024 eine Nutzenbewertung zu Niraparib/Abirateronacetat (Akeega) von Janssen-Cilag GmbH veröffentlicht.</p> <p>Niraparib/Abirateronacetat ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen(BRCA)1/2-Mutationen (in der Keimbahn und / oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapien unterscheidet der G-BA zwei Patientengruppen: (A) Erwachsene mit unvorbehandeltem mCRPC und BRCA1/2-Mutationen mit der Vergleichstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist; nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist) oder</li><li>• Enzalutamid (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet; nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der</li></ul>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist) oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist) oder Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon</li> </ul> <p>und (B) Erwachsene mit vorbehandeltem mCRPC und BRCA1/2-Mutationen mit der Vergleichstherapie:</p> <p>Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist),</li> <li>• Enzalutamid (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet) und</li> <li>• Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist)</li> </ul> <p>unter Berücksichtigung der Vortherapie(n).</p> <p>Das IQWiG unterteilt Patientengruppe (A) in Patienten ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie, für die ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vorliegt, während für Patienten mit vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie ein Zusatznutzen nicht belegt</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sei. Für (B) sieht das Institut ebenfalls den Zusatznutzen als. nicht belegt an. Den beträchtliche Zusatznutzen für die Patienten ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie in (A) leitet das IQWiG durch Vorteile im Gesamtüberleben her. Die gegenüberstehenden Anhaltspunkte für einen höheren Schaden bei den schwerwiegenden Nebenwirkungen stellen diesen Vorteil nicht in Frage, führen in der Abwägung jedoch zu einer Abstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens. Unsicherheiten lägen laut IQWiG unter anderem bezüglich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext vor. Der Hersteller beansprucht für (A) einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen, u.a. auch durch weitere Vorteile bei der Zeit bis zur symptomatischen Progression, die vom IQWiG jedoch unberücksichtigt bleiben.</p>	
<p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>



Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

**Literatur:**

#### 5.4 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	07. März 2023
Stellungnahme zu	Niraparib/Abirateronacetat (Akeega®)
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Niraparib/Abirateronacetat (Akeega®) wird angewendet in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (BRCA)1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist [1].</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erfolgte am 15. Februar 2024 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [2].</p> <p><b>Anerkennung der Zeit bis zur symptomatischen Progression (time to symptomatic progression; TSP) als patientenrelevanter Endpunkt</b></p> <p>Der G-BA hat den patientenrelevanten Endpunkt TSP bereits in mehreren Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet Prostatakarzinom zur Beurteilung des Zusatznutzens in der Kategorie Morbidität herangezogen [3-7].</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung [8] operationalisiert der pharmazeutische Unternehmer (pU) diese tumorassoziierte Symptomatik als „Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum des ersten Auftretens einer der folgenden Ereignisse:</p>	<p>Der Endpunkt Symptomatische Progression war in der Studie MAGNITUDE definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Dokumentation eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• krebsbedingte Morbiditätsereignisse (zum Beispiel: Frakturen [symptomatisch und / oder pathologisch], Rückenmarkskompression, Ereignisse einer Harnwegsobstruktion)</li><li>• Einsatz einer externen Strahlentherapie bei skelettalen Ereignissen</li><li>• Notwendigkeit eines tumorbedingten orthopädischen Eingriffs</li><li>• Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen</li><li>• Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe (z. B. Einsetzen einer Nephrostomie, Einsetzen eines Blasenkatheters, externe Strahlentherapie oder eine Operation bei Tumorsymptomen, die nicht das Skelett betreffen).</li></ul>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>a) <i>Krebsbedingte morbide Ereignisse (zum Beispiel: Frakturen [symptomatisch und/oder pathologisch], Rückenmarkskompression, harntreibende Ereignisse)</i></p> <p>b) <i>Einsatz einer externen Strahlentherapie (External Beam Radiotherapy; EBRT) bei skelettalen Ereignissen</i></p> <p>c) <i>Notwendigkeit eines tumorbedingten orthopädisch-chirurgischen Eingriffs</i></p> <p>d) <i>Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen</i></p> <p>e) <i>Einsatz anderer krebsspezifischer Eingriffe (z. B. Einsetzen einer Nephrostomie, Einsetzen eines Blasenkatheters, externe Strahlentherapie oder eine Operation bei Tumorsymptomen, die nicht das Skelett betreffen).“</i></p> <p>Alle in den Endpunkt TSP eingeschlossenen Komponenten tragen somit der Komplexität der Symptomatik beim mCRPC Rechnung und ermöglichen eine umfassende und hinreichend vollständige Betrachtung der symptomatischen Progression und damit verbundenen Krankheitslast. Dementsprechend befürwortet Bristol Myers Squibb (BMS) die Würdigung und Anerkennung des kombinierten Endpunkts TSP als patientenrelevanten Endpunkt im Anwendungsgebiet in der vorliegenden Nutzenbewertung.</p> <p><b>Ähnlicher Schweregrad der Einzelkomponenten des Endpunkts TSP</b></p> <p>In seiner Nutzenbewertung merkt das IQWiG an, „<i>dass die einzelnen Komponenten des [kombinierten] Endpunkts [TSP] zum einen patientenrelevant und zum anderen von ähnlicher Schwere [sein sollten]“ [2].</i></p>	<p>Die im Dossier vorgelegten Auswertungen zu diesem Endpunkt wurden vom IQWiG in der Dossierbewertung als nicht geeignet angesehen, insbesondere da unklar blieb, welche Ereignisse als symptomatisch definiert wurden und welche Ereignisse tatsächlich in den kombinierten Endpunkt eingingen, ob alle eingegangenen Ereignisse (insbesondere zu den Komponenten „krebsspezifische Morbiditätsereignisse“ und „Einsatz anderer krebsspezifischer 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 Erhebungsbogens aufgenommen wurde und entsprechend davon ausgegangen werden musste, dass im 1. Jahr nach Rekrutierung diese Endpunktkomponente nicht erfasst wurde.</p> <p>Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Daten und Auswertungen für den Endpunkt symptomatische Progression zu den adressierten Kritikpunkten vorgelegt.</p> <p>Anhand der mit der Stellungnahme eingereichten Auflistung der in den Endpunkt eingehenden Kategorien bleibt allerdings weiterhin unklar, welche Ereignisse tatsächlich erfasst wurden. Dies wäre jedoch insbesondere für Beurteilung der Patientenrelevanz der Komponenten „krebsspezifische Morbiditätsereignisse“ und „Einsatz anderer krebsspezifischer Eingriffe“ relevant.</p> <p>Für die Komponente „krebsspezifische Morbiditätsereignisse“ legt der pharmazeutische Unternehmer zudem Angaben dazu vor, wie sich die Ereignisse auf die Kategorien Rückenmarkskompression, Frakturen (symptomatisch und/oder pathologisch), Harnwegsobstruktion, andere</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus Sicht von BMS manifestiert sich die Progression der tumorassoziierten Symptomatik beim mCRPC zwar patientenindividuell unterschiedlich, zeigt sich aber regelhaft anhand <u>mindestens</u> einer der vom pU definierten Einzelkomponenten. Im Krankheitsverlauf des Prostatakarzinoms können mittelfristig starke Schmerzen und andere Symptome (z.B. Harnwegssymptome) auftreten, welche sich wiederum unmittelbar in einer, den Patient:innen beeinträchtigenden, Verschlechterung des Gesundheitszustands manifestieren können. Folglich ist ein wesentliches Ziel in der vorliegenden palliativen Therapiesituation die Reduktion tumorassoziiertes Symptome. Jede Einzelkomponente bildet damit <u>gleichermaßen</u> eine für den Patienten unzureichende Symptomkontrolle ab.</p> <p>Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation aus asymptomatischen oder mild symptomatischen Patient:innen kommt hinzu, dass die durch die Einzelkomponenten erfassten Ereignisse den Übergang von einem höchstens mild symptomatischen Stadium mit vergleichsweise geringen Einschränkungen des Alltags hin zu einem symptomatischen Stadium darstellen. Dies kann die Beendigung der (Studien-)Therapie zur Folge haben (Therapieversagen) und/oder einschneidende und potenziell toxischere (Folge-)Interventionen erfordern.</p> <p>BMS ist demnach der Ansicht, dass der Auswahl der Komponenten eine umfassende und hinreichend vollständige Betrachtung der symptomatischen Progression zugrunde liegen sollte – auch unter Berücksichtigung möglicherweise unterschiedlicher Schweregrade der Symptomatik/Interventionen. In Analogie zu den Komponenten des „Ereignisfreien Überlebens“ im kurativen Therapieansatz, sollten die</p>	<p>Harnwegssymptome und akute Nierenschädigung verteilen. Der pharmazeutische Unternehmer adressiert zudem die Unsicherheit, inwieweit sich für alle Ereignisse eine Patientenrelevanz bzw. eine Vergleichbarkeit der Schwere der Ereignisse unmittelbar ergibt, mit einer Sensitivitätsanalyse, bei der in dieser Komponente lediglich die Ereignisse Rückenmarkskompression oder Frakturen (symptomatisch und/oder pathologisch) Berücksichtigung finden. Alle Ereignisse, die unter Harnwegsobstruktion, andere Harnwegssymptome oder akute Nierenschädigung erfasst wurden, bleiben in dieser Sensitivitätsanalyse unberücksichtigt. Für die Komponente „Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe“ liegen keine weiteren Informationen vor.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer führt in der Stellungnahme darüber hinaus 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 im vorliegenden Fall ohne Konsequenz.</p> <p>Für die Komponente „Einsatz einer externen Strahlentherapie bei skelettalen Ereignissen“ bleibt weiterhin unklar, ob eine palliative Strahlentherapie im gesamten Studienverlauf uneingeschränkt möglich war.</p> <p>Trotz der weiterhin bestehenden Limitationen kann der Endpunkt in der Gesamtschau unter Berücksichtigung der Sensitivitätsanalyse für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Es verbleiben jedoch Unsicherheiten dahingehend, welche Ereignisse in der Komponente „andere krebsbedingte Eingriffe“ erfasst wurden. Zudem wird die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte Operationalisierung (retrospektive Erfassung einer Intervention aufgrund einer</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Komponenten in der vorliegenden Situation in ihrer Gesamtheit insbesondere das Scheitern der Symptomkontrolle abbilden.	Symptomatik) als unzureichend angesehen, um die Ereignisse der symptomatischen Progression hinreichend sensitiv zu erfassen.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.47	<p><b>Anmerkung: Datum der Behandlungsinitiierung als Ereigniszeit für TSP</b></p> <p>Anhand der Ausführungen des pUs kann davon ausgegangen werden, dass den an eine Behandlung geknüpften Ereignissen (z.B. Strahlentherapie, Operation, krebsbedingte Eingriffe) der entsprechende Behandlungsbeginn als Ereigniszeit zugrunde liegt. In der vorliegenden Nutzenbewertung führt das IQWiG dazu aus, dass die relevante Ereigniszeit „jedoch der Zeitpunkt des Beginns der Symptomatik“ ist [2].</p> <p>Nach Überzeugung von BMS ist die vom pU gewählte Operationalisierung aus folgenden Gründen sachgerecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aufgrund der Art und Schwere der betrachteten Symptomatik kann regelhaft davon ausgegangen werden, dass der Zeitraum zwischen dem Beginn der Symptomatik und der dafür notwendigen Behandlung keinen nennenswerten Einfluss auf die Effektschätzung hat.</li> <li>- Eine mögliche Diskrepanz zwischen dem Beginn der Symptomatik und Initiierung der entsprechenden Therapie betrifft gleichermaßen beide Therapiearme.</li> </ul> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.



Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bei Ereignissen, die an eine Behandlung geknüpft sind: Anerkennung des Behandlungsbeginns als relevante Ereigniszeit.	

## Literaturverzeichnis

- [1] Janssen-Cilag GmbH: Fachinformation Akeega®. Online verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/024194/Akeega%2050%20mg%2F500%20mg%20%2F%20100%20mg%2F500%20mg%20Filmtabletten> [Zugriff: 04.03.2024].
- [2] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2024): IQWiG Berichte-Nr. 1719 Niraparib/Abirateronacetat (Prostatakarzinom), Bewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung zum Auftrag A23-107, Version 1.0 Stand 09.02.2024. Online verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7113/2023-11-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Niraparib-Abirateronacetat\\_D-998.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7113/2023-11-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Niraparib-Abirateronacetat_D-998.pdf) [Zugriff: 28.02.2024].
- [3] Gemeinsamer Bundesausschuss (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Apalutamid (Neubewertung nach Fristablauf: nicht-metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom); Verfahrensnummer D-538. Online verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6910/2020-10-01\\_AM-RL-XII\\_Apalutamid\\_D-538\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6910/2020-10-01_AM-RL-XII_Apalutamid_D-538_TrG.pdf). [Zugriff: 28.02.2024]
- [4] Gemeinsamer Bundesausschuss (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Enzalutamid (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, hormonsensitiv, Kombination mit Androgenentzugstherapie); Verfahrensnummer D-691. Online verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8038/2021-11-19\\_AM-RL-XII\\_Enzalutamid\\_D-691\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8038/2021-11-19_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-691_TrG.pdf). [Zugriff: 28.02.2024]
- [5] Gemeinsamer Bundesausschuss (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Apalutamid (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)); Verfahrensnummer D-532. Online verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6793/2020-08-20\\_AM-RL-XII\\_Apalutamid\\_D-532\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6793/2020-08-20_AM-RL-XII_Apalutamid_D-532_TrG.pdf). [Zugriff: 28.02.2024]
- [6] Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet); Verfahrensnummer D-146. Online verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3251/2015-06-18\\_AM-RL-XII\\_Enzalutamid\\_nAWG\\_2015-01-01-D-146\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3251/2015-06-18_AM-RL-XII_Enzalutamid_nAWG_2015-01-01-D-146_TrG.pdf). [Zugriff: 28.02.2024]
- [7] Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)); Verfahrensnummer D-337. Online verfügbar

unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5049/2018-06-07\\_AM-RL-XII\\_Abirateronacetat-nAWG\\_D-337\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5049/2018-06-07_AM-RL-XII_Abirateronacetat-nAWG_D-337_TrG.pdf). [Zugriff: 28.02.2024]

[8] Janssen-Cilag GmbH (2023): Modul 4 A - Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2 Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. Online verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7112/2023\\_11\\_07\\_Modul\\_4\\_Niraparib\\_Abirateronacetat.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7112/2023_11_07_Modul_4_Niraparib_Abirateronacetat.pdf) [Zugriff: 28.02.2024]

## 5.5 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	05.03.2024
Stellungnahme zu	Niraparib & Abirateronacetat/Akeega®
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp &amp; Dohme GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 20.04.2023 hat die Europäischen Kommission der Fixkombination Niraparib und Abirateronacetat die Zulassung für die Anwendung „... mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist“ erteilt.</p> <p>Nach Ansicht von MSD bezieht sich der Wortlaut dieser Indikation klar auf Erstlinienpatienten im metastasierten kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), für die keine Chemotherapie indiziert ist. In der Festsetzung der zVT unterscheidet der G-BA nach unserem Verständnis die Anwendung in der 1. Therapielinie ohne Vorbehandlung im metastasierten (mCRPC) Setting (Fragestellung 1) und nach Vorbehandlung mit Chemotherapie im metastasierten Setting, was eine Behandlung im Hormonsensitiven Stadium (mHSPC) umfassen könnte oder bereits eine Behandlung in der 2. Therapielinie (Fragestellung 2).</p> <p>Die Studie MAGNITUDE untersucht jedoch nur Patienten ohne Vorbehandlung im metastasierten Setting. Der pU hat folgerichtig in Modul 3 auch nur eine Therapie naive Erstlinienpopulation im mCRPC dargestellt.</p> <p>MSD schlägt vor, die Fragestellung 2 aus der Nutzenbewertung auszuklammern.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.15 + I.17	<p>Der pU stellt in seinem Dossier bei den Subgruppenanalysen eine signifikante Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben fest: Patienten, die nicht mit Taxanen vorbehandelt wurden, scheinen von der Behandlung mit Niraparib und Abirateronacetat + P zu profitieren (0,46 [0,28; 0,75] p=0,0019), Patienten mit Taxan-Vorbehandlung aber nicht (1,19 [0,59; 2,41] p=0,6249).</p> <p>Das IQWiG schränkt, daran anschließend, die Population, für die ein Zusatznutzen abgeleitet werden kann, stark ein. Aus Sicht von MSD handelt es sich hier um ein Studienartefakt, das in keinem klaren Zusammenhang mit dem Behandlungserfolg steht. Die Evidenz ist nicht ausreichend, um den Behandlungserfolg für Patienten mit Taxan-Vorbehandlung auszuschließen und für diese Patienten keinen Zusatznutzen festzustellen.</p> <p>MSD sieht daher keinen Grund, den Zusatznutzen im Gesamtüberleben auf Patienten ohne Taxan-Vorbehandlung zu beschränken und schlägt vor, den Zusatznutzen für alle Patienten ohne Rücksicht auf deren Vorbehandlung, festzustellen.</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der bewertungsrelevanten Teilpopulation der Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert war, ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon im Vergleich zum Kontrollarm. Das Ausmaß des erzielten Vorteils im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.</p> <p>In den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „vorherige taxanhaltige Chemotherapie“ (ja vs. nein; p = 0,029). Für Patienten ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon. Für Patienten mit vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Die vorliegende Effektmodifikation basiert allerdings auf vergleichsweise geringen Patientenzahlen in den Subgruppen. Gemäß den Stellungnahmen der klinischen Experten im</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren ist zudem keine biologische Rationale für diese Effektmodifikation erkennbar.  In der Gesamtbetrachtung wird die Effektmodifikation durch das Merkmal „vorherige taxanhaltige Chemotherapie“ als nicht hinreichend angesehen, um entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten.

#### Literaturverzeichnis

## 5.6 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Datum	7. März 2024
Stellungnahme zu	Niraparib/Abirateronacetat (Prostatakarzinom), Nr. 1719, A23-107, Version 1.0, Stand: 09.02.2024
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> )



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung</b></p> <p>Das Ziel des vorliegenden Verfahrens ist die Bewertung des Zusatznutzens der Fixkombination Niraparib/Abirateronacetat (NA) in Kombination mit Prednison oder Prednisolon im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen(BRCA)1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>Niraparib ist ein Inhibitor der PARP-Enzyme 1 und 2 (PARP: Poly[ADP-Ribose]Polymerase), die bei der DNA-Reparatur eine Rolle spielen. In-vitro-Studien haben gezeigt, dass die Zytotoxizität von Niraparib auf eine Hemmung der enzymatischen Aktivität der PARP und eine vermehrte Bildung von PARP-DNA-Komplexen zurückzuführen sein könnte, die zu einer DNA-Schädigung, Apoptose und Zelltod führen.</p> <p>Abirateronacetat wird in vivo zu Abirateron, einem Androgen-Biosynthese-Inhibitor umgewandelt. Abirateron inhibiert im Besonderen selektiv das Enzym 17<math>\alpha</math>-Hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17). Dieses Enzym wird in Hoden, Nebennieren und Prostata-Tumorgewebe exprimiert und ist für die Androgen-Biosynthese erforderlich. CYP17 katalysiert die Umwandlung von Pregnenolon bzw. Progesteron in die Testosteron-Vorstufen Dehydroepiandrosteron (DHEA) bzw. Androstenedion durch 17<math>\alpha</math>-Hydroxylierung und Spaltung der C17,20-Bindung.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die CYP17-Inhibition führt außerdem zu einer erhöhten Mineralokortikoid-Produktion in den Nebennieren. Die Fixkombination NA ist seit dem 19.04.2023 in Deutschland zugelassen (1).	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p><b><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></b></p> <p>Die Fragestellung der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von NAP.</p> <table border="1" data-bbox="327 676 1207 1380"> <thead> <tr> <th data-bbox="327 676 450 743">Fragestellung</th> <th data-bbox="450 676 696 743">Indikation</th> <th data-bbox="696 676 1207 743">ZVT<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="327 743 450 1380">1</td> <td data-bbox="450 743 696 1380">Erwachsene mit unvorbehandeltem mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist<sup>b,c,d</sup></td> <td data-bbox="696 743 1207 1380"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon</b> (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist; nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgendeprivationstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist)</li> <li>oder</li> <li>• Enzalutamid (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet; nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgendeprivationstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist)</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table>	Fragestellung	Indikation	ZVT <sup>a</sup>	1	Erwachsene mit unvorbehandeltem mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist <sup>b,c,d</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon</b> (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist; nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgendeprivationstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist)</li> <li>oder</li> <li>• Enzalutamid (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet; nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgendeprivationstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist)</li> </ul>	<p>Vor dem Hintergrund, dass die Patienten mit Niraparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon behandelt werden, wird bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen, dass die individuelle therapeutische Entscheidung in der Zielpopulation gegen eine alleinige Fortführung der konventionellen Androgendeprivation („abwartendes Vorgehen“) getroffen worden ist. Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (ADT) wird daher im vorliegenden Fall nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet. Es wird jedoch 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>Weiterhin adressiert das vorliegende Anwendungsgebiet die Behandlung von Patienten mit einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) unabhängig davon, ob die Patienten bereits eine vorherige Behandlung des mCRPC erhalten haben. Daher wird es vom G-BA für sachgerecht erachtet, das Anwendungsgebiet für die Fragestellung der Nutzenbewertung in Patienten ohne eine vorherige Behandlung des mCRPC (Patientengruppe a)) und solche nach einer</p>
Fragestellung	Indikation	ZVT <sup>a</sup>						
1	Erwachsene mit unvorbehandeltem mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist <sup>b,c,d</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon</b> (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist; nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgendeprivationstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist)</li> <li>oder</li> <li>• Enzalutamid (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet; nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgendeprivationstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist)</li> </ul>						

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
			<p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist)</li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon</li> </ul>	<p>vorherigen Behandlung des mCRPC (Patientengruppe b)) zu unterteilen.</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet stellt zudem auf Patienten ab, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. Die Behandlungsfähigkeit für eine Chemotherapie ist keine eindeutig definierte Variable bzw. lässt sich die Indikation für eine Chemotherapie nicht eindeutig definieren. Entsprechend des zugelassenen Anwendungsgebietes ist die individuelle therapeutische Entscheidung zum Zeitpunkt der Therapie mit Niraparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon in der Zielpopulation gegen eine Chemotherapie getroffen worden. Eine Chemotherapie wird daher im vorliegenden Fall nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.</p> <p><u>a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben</u></p> <p>In den Leitlinien werden für die initiale Therapie des mCRPC übereinstimmend die Wirkstoffe Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid und Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon empfohlen. Eine Chemotherapie mit Docetaxel kommt aus dem zuvor genannten Grund jedoch nicht in Betracht. Die Wirkstoffe Abirateronacetat (in Kombination mit Prednison oder Prednisolon) und Enzalutamid sind bei Patienten ohne vorherige</p>
	2	Erwachsene mit vorbehandeltem mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist <sup>b, e</sup>	<p>Patientenindividuelle Therapie<sup>f</sup> unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist),</li> <li>• Enzalutamid (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet) und</li> <li>• Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist) unter Berücksichtigung der Vortherapie(n).</li> </ul>	
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass eine bestehende konventionelle ADT fortgeführt wird. Unter konventioneller ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden. Darüber hinaus wird eine adäquate Begleitbehandlung von Knochenmetastasen während der Studie vorausgesetzt (z. B. Einsatz von Bisphosphonaten, Denosumab, Bestrahlung).</p>				

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>c. Die vorliegend bestimmte ZVT 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 ZVT wird davon ausgegangen, dass die Patienten bereits eine Vortherapie mittels Docetaxel oder NHA in früheren Krankheitsstadien erhalten haben können.</p> <p>e. Bei der Bestimmung der ZVT wird davon ausgegangen, dass die Patienten zusätzlich zur vorherigen Therapie des mCRPC auch bereits eine weitere Vortherapie mittels Docetaxel oder NHA in früheren Krankheitsstadien erhalten haben können.</p> <p>f. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung des genannten Kriteriums ermöglicht (Multi-Komparator-Studie).</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie, BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; NHA: neue hormonelle Substanz; P: Prednison oder Prednisolon</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ wäre als ZVT für die große Subpopulation, die bereits im kastrationssensitiven Stadium mit neueren antihormonellen Therapien vorbehandelt wurde (siehe auch Erläuterungen im folgenden Abschnitt), als Vergleichstherapie eine Monotherapie mit Olaparib am relevantesten, zu der aber keine Daten vorgelegt wurden.</p>	<p>Behandlung mit Docetaxel explizit für die Anwendung bei einem asymptomatischen oder mild symptomatischen Verlauf zugelassen.</p> <p>In den jeweiligen Nutzenbewertungen konnte sowohl für Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon mit Beschluss vom 04.07.2013 als auch für Enzalutamid mit Beschluss vom 18.06.2015 jeweils ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber dem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation festgestellt werden.</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet von Niraparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon umfasst jedoch auch Patienten mit symptomatischem Verlauf der Erkrankung. In Leitlinien werden Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon und Enzalutamid dabei jedoch unabhängig davon empfohlen, ob ein asymptomatischer bzw. mild symptomatischer oder symptomatischer Verlauf vorliegt.</p> <p>Mit Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon steht zudem eine weitere, noch relativ neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung. Die Zulassung besteht für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. In der Nutzenbewertung (Beschluss vom 06.07.2023) konnte für Erwachsene mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, die keine vorherige Therapie des mCRPC</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>erhalten haben und die eine BRCA-Mutation aufweisen, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon festgestellt werden. Für Erwachsene mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben und die keine BRCA-Mutation aufweisen (BRCA-Wildtyp), konnte hingegen kein Zusatznutzen festgestellt werden. Diese Population ist für die vorliegende Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie allerdings nicht von Relevanz, da das zugelassene Anwendungsgebiet von Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon auf Patienten mit BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch) eingeschränkt ist.</p> <p>Insgesamt lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon und von Enzalutamid bei symptomatischen Patienten gegenüber den im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln, insbesondere gegenüber Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon, nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse regelhaft vorzuziehen wäre. Die Voraussetzungen, gemäß § 6 Absatz 2 S. 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon und von Enzalutamid als zweckmäßige</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Vergleichstherapie für symptomatische Patienten zu bestimmen, liegen damit nicht vor.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird zudem berücksichtigt, dass die Patienten bereits eine Vortherapie mit Docetaxel oder einer neuartigen hormonellen Substanz (NHA) in früheren Krankheitsstadien erhalten haben können. Diesbezüglich sind Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon sowie Enzalutamid auch für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist, zugelassen. Für dieses Anwendungsgebiet konnte für Abirateronacetat mit Beschluss vom 29.03.2012 sowie für Enzalutamid mit Beschluss vom 20.02.2014 für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt werden.</p> <p>Für Patienten, die bereits eine Vortherapie mittels NHA erhalten haben, steht mit Olaparib als Monotherapie eine weitere von Leitlinien empfohlene Therapieoption zur Verfügung. Die Zulassung besteht für Patienten mit BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch). In der Nutzenbewertung konnte für Olaparib ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer patientenindividuellen Therapie festgestellt werden (Beschluss vom 03.06.2021).</p> <p>Bei dem Wirkstoff Talazoparib handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>05.01.2024). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Talazoparib für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>In der Gesamtschau legt der G-BA daher Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid, Olaparib als Monotherapie oder Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon unter Berücksichtigung der dargelegten Zulassungen als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne 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.</p> <p><u>b) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben</u></p> <p>Für erwachsene Patienten mit mCRPC, die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben, wird gemäß den vorliegenden Leitlinien insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) eine weitere zielgerichtete Behandlung</p>



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>empfohlen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird in diesem Zusammenhang 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. In den Leitlinien liegen zwar keine Empfehlungen für eine Standardtherapiesequenz vor, allerdings wird vornehmlich für einen Therapiestrategiewechsel unter Berücksichtigung eines alternativen Wirkmechanismus plädiert. Die Therapieentscheidung erfolgt somit insbesondere anhand der patientenindividuell zu berücksichtigenden Vortherapie(n).</p> <p>Diesbezüglich ist Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist, zugelassen. Für dieses Anwendungsgebiet konnte mit Beschluss vom 29.03.2012 für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt werden; für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind grundsätzlich aber noch für eine Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen, gilt der Zusatznutzen als nicht belegt, da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind. Auch Enzalutamid ist zudem zugelassen zur Behandlung von Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet. In der zugehörigen Nutzenbewertung</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>konnte mit Beschluss vom 20.02.2014 ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt werden.</p> <p>Für Patienten, die bereits eine Vortherapie mittels NHA erhalten haben, steht zudem mit Olaparib als Monotherapie eine weitere von Leitlinien empfohlene Therapieoption zur Verfügung. Die Zulassung besteht für Patienten mit BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch). In der Nutzenbewertung konnte für Olaparib (als Monotherapie) ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer patientenindividuellen Therapie festgestellt werden (Beschluss vom 03.06.2021).</p> <p>Für Patienten, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind, steht mit Cabazitaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon eine weitere zugelassene und von Leitlinien für diese Behandlungssituation empfohlene Therapieoption zur Verfügung. Weiterhin ist Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom zugelassen und wird von Leitlinien ebenfalls empfohlen. Die Chemotherapien mit Docetaxel oder Cabazitaxel werden unter Berücksichtigung des vorliegenden Anwendungsgebiets allerdings nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.</p> <p>Für die ebenfalls zugelassene Kombination aus Olaparib, Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon konnte mit Beschluss vom 06.07.2023 für Erwachsene mit mCRPC, bei denen</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben, kein Zusatznutzen gegenüber einer patientenindividuellen Therapie festgestellt werden. Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon kommt daher vorliegend nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben, in Betracht.</p> <p>Weiterhin steht mit (177)Lutetiumvipivotidtraxetan eine weitere zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung. Die Zulassung besteht in Kombination mit Androgendepressionstherapie (ADT) mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-(AR-)Signalwegs zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit progredientem Prostata-spezifischen-Membranantigen-(PSMA-) positivem mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden. In der Nutzenbewertung konnte für Erwachsene mit einem PSMA-positivem mCRPC nach vorheriger Behandlung mit ARDT (androgen receptor-directed therapy) und einer taxanhaltigen Chemotherapie, für die Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid oder Best-Supportive-Care die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt werden. Für Erwachsene mit einem PSMA-positivem mCRPC nach vorheriger Behandlung mit ARDT und einer taxanhaltigen Chemotherapie,</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>für die Cabazitaxel oder Olaparib (als Monotherapie) die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, konnte hingegen kein Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 06.07.2023).</p> <p>Der therapeutische Stellenwert von (177)Lutetiumvipivotidtetraacetat für Patienten mit BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch) kann im Gesamtbild der vorliegenden Evidenz derzeit nicht abschließend beurteilt werden. (177)Lutetiumvipivotidtetraacetat wird für den vorliegenden Beschluss für Patientengruppe b) nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Bei dem Wirkstoff Talazoparib handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 05.01.2024). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Talazoparib für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>In der Gesamtschau legt der G-BA daher für Patienten mit mCRPC, die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben, eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid und Olaparib als Monotherapie unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung der dargelegten Zulassungen als zweckmäßige Vergleichstherapie fest.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b><u>Eingereichte Daten</u></b></p> <p><b><u>Fragestellung 1</u></b></p> <p>Es wurden Daten aus der zulassungsrelevanten Studie MAGNITUDE, einer multizentrischen, multinationalen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie der Phase III, eingereicht (2, 3).</p> <p>In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit mCRPC, die in diesem Krankheitsstadium noch keine vorherige Therapie bekommen hatten. Die Patienten wiesen gemäß Einschlusskriterien eine Krankheitsprogression bei bestehender Androgendeprivationstherapie (ADT) durch medikamentöse oder chirurgische Kastration auf.</p> <p>Des Weiteren sollten die Patienten zu Studieneintritt einen guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen, und asymptomatisch oder mild symptomatisch sein (erhoben über den Brief Pain Inventory-Short Form [BPI-SF] Item 3 [stärkster Schmerz] <math>\leq 3</math>).</p> <p>Die Studie MAGNITUDE war unterteilt in drei Kohorten, in die Patienten in Abhängigkeit vom Vorliegen bzw. Nicht-Vorliegen von homologen Rekombinationsreparatur(HRR)-Mutationen eingeteilt wurden. Von den drei Kohorten ist lediglich Kohorte 1 für die Nutzenbewertung relevant, da in Kohorte 2 ausschließlich Patienten ohne HRR-Mutation eingeschlossen wurden und es sich</p>	<p>Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase III-Studie MAGNITUDE. Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.</p> <p>Bezüglich des Endpunkts Gesamtüberleben ergeben sich Unsicherheiten aufgrund der vorliegenden Effektmodifikation durch das Merkmal „vorherige taxanhaltige Chemotherapie“.</p> <p>Endpunktübergreifende Limitationen ergeben sich aus der in der Studie erlaubten Brückentherapie mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon und der Länge des dafür eingeräumten Zeitraums von bis zu 4 Monaten bis zum Vorliegen der Ergebnisse der HRR-Testung. Aus der potentiell unverhältnismäßig langen Dauer der Testung ergibt sich eine Unsicherheit bezüglich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.</p> <p>Die Aussagesicherheit wird auf Grundlage der vorliegenden Nachweise somit in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bei Kohorte 3 um eine einarmige Kohorte zur Evaluierung der fixen Kombination von NA handelt.</p> <p>Innerhalb der Kohorte 1 wurden 423 Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit NA + Prednison oder Prednisolon (P) (N = 212) oder Placebo + Abirateronacetat (PA) + P (N = 211) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie (ja/nein), vorheriger Androgenrezeptor(AR)-gerichteter Therapie (ja/nein), Brückentherapie mit Abirateronacetat + P im mCRPC-Stadium (ja/nein) und vorliegender Genmutation (BRCA1 oder BRCA2/alle anderen HRR-Mutationen).</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie ist das radiologisch bestätigte progressionsfreie Überleben (rPFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.</p> <p>Da nur ein Teil der Patientenpopulation aus Kohorte 1 für dieses Verfahren der frühen Nutzenbewertung relevant ist, wurde eine Teilpopulation gebildet.</p> <p>In der entsprechend zugeschnittenen Teilpopulation verbleiben 92 Patienten in der Verum-Gruppe und 88 Patienten in der Kontrollgruppe.</p> <p>Sowohl die Verum-Gruppe als auch die Kontrolle entsprechen überwiegend nicht mehr der aktuellen Behandlungssituation in Deutschland.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Relevanz der Studienergebnisse für die Versorgung in Deutschland ist fraglich. In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die in Deutschland nur noch eine Minderheit darstellen. Seit einigen Jahren wird ein großer Teil der Patienten bereits in der kastrationssensitiven Phase entweder mit Docetaxel oder einer der neueren antihormonellen Therapien behandelt. In naher Zukunft wird ein großer Teil der Patienten in dieser Situation bereits beide Therapiemodalitäten kombiniert erhalten haben.</p> <p>Systemische Vortherapien waren in der relevanten Teilpopulation der MAGNITUDE-Studie aber selten: Es hatten 28 % im NA+P-Arm und 33 % im PA+P-Arm eine taxanhaltige Therapie vorher erhalten, während 7 % im NA+P-Arm und 8 % im PA+P-Arm eine AR-gerichtete Therapie erhalten hatten (IQWiG Dossierbewertung Tabelle 9, S. I.37).</p> <p>Nur ein Teil der eigentlichen Studienpopulation wird für die Auswertung herangezogen. Die Auswahl der Patienten, die für die Analyse berücksichtigt wurden, erfolgte in Kenntnis der Studienergebnisse. Die retrospektive Patientenselektion könnte durchaus die Resultate (auch für das Überleben) beeinflussen, auch wenn die Auswahl grundsätzlich sachgerecht ist.</p> <p>Unsicherheit, ob für alle Patienten der Studienpopulation eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert war, erhöht das Verzerrungspotenzial weiter.</p> <p>Aus diesen Gründen kann aus Sicht der AkdÄ für die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens nur ein Anhaltspunkt gewährt werden.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Eingeschlossene Endpunkte</b></p> <p><u>Mortalität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben (OS) Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten <ul style="list-style-type: none"> <li>○ NA+P-Arm 35,9 vs. PA+P-Arm 28,3 (Hazard Ratio (HR) 0,62; p = 0,015)</li> </ul> <p>Das Gesamtüberleben war somit statistisch signifikant höher im NA+P-Arm.</p> <p>Allerdings bestand eine Effektmodifikation durch das Merkmal „vorherige taxanhaltige Chemotherapie“.</p> </li> <li>• OS bei Patienten nach vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (Patienten N = 26) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ NA+P-Arm 25,4 vs. PA+P-Arm 31,3 (HR 1,19; p = 0,625)</li> </ul> </li> <li>• OS bei Patienten ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (Patienten N = 66) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ NA+P-Arm nicht erreicht vs. PA+P-Arm 28,3 (HR 0,46; p = 0,001)</li> </ul> <p>Somit beschränkt sich der Überlebensvorteil im NA+P-Arm auf Patienten ohne vorherige taxanhaltige Therapie.</p> </li> </ul> <p><u>Morbidität</u></p>	



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei den Endpunkten zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiearmen.</p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse (UE)</u></p> <p>Bei den UE ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied für Anämie zuungunsten von NA+P: Im NA+P-Arm entwickelten 27,8 % der Patienten eine Anämie, während im PA+P-Arm 9,0 % der Patienten eine Anämie entwickelten.</p> <p><b><u>Fragestellung 2</u></b></p> <p>Es wurden keine relevanten Daten zu dieser Fragestellung eingereicht, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.</p>	<p>Für die Behandlung Erwachsener mit vorbehandeltem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.</p>
	<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Im praktischen Versorgungsalltag spielt die vorgelegte Evidenz nur eine geringe Rolle, da das Patientenkollektiv bei Erreichen der kastrations-Refraktärität häufig wesentlich stärker vortherapiert ist als in der Studie.</p> <p>Für Patienten nach systemischer Vortherapie (außer ADT) wurde jedoch in den Subgruppenanalysen kein Überlebensvorteil gezeigt.</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon gegenüber Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon.</p> <p>In den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine Effektmodifikation bezüglich des Merkmals</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für den größten Teil der Patienten in Deutschland heute (in der Studie nur eine Minderheit) gibt es nach den Subgruppenanalysen keinen Nachweis eines Zusatznutzens.</p> <p>Die Ergebnisse für vorbehandelte Patienten mit einer BRCA-Mutation stehen im Kontrast zu älteren Studien, wo diese von einer Monotherapie mit Olaparib mit einem Überlebensvorteil profitierten (4). Es gibt somit besser abgesicherte Daten für eine alternative Therapieoption.</p> <p>Anhaltspunkte für einen beträchtlichen Zusatznutzen ergeben sich somit für die Patienten, die zuvor weder im kastrationsresistenten noch im kastrationssensitiven Stadium eine Systemtherapie (außer einer ADT) erhalten haben.</p>	<p>„vorherige taxanhaltige Chemotherapie“. Der G-BA kommt in seiner Beurteilung dieser Subgruppenanalyse zu dem Ergebnis, dass die Interpretation dieser Effektmodifikation mit relevanten Unsicherheiten behaftet ist. Von einer getrennten Bewertung des Zusatznutzens nach vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie wird abgesehen.</p> <p>Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon bewirkt im Vergleich zu Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, die im Ausmaß als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich ein Vorteil für Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon beim Endpunkt symptomatische Progression. Hinsichtlich der patientenberichteten Symptomatik, erhoben mittels der Messinstrumente BPI-SF und EQ-5D VAS, zeigen sich keine bewertungsrelevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich weder positive noch negative Effekte einer Behandlung mit Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigt sich allein bei den</p>
	<p><b>Fazit</b></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht für NA+P im Vergleich mit der ZVT bei erwachsenen Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Patienten, die zuvor weder im kastrationsresistenten noch im kastrationssensitiven Stadium eine Systemtherapie (außer einer ADT) erhalten haben.</p> <p>Die AkdÄ empfiehlt eine Befristung des Beschlusses auf zwei Jahre.</p> <p>Für NA+P im Vergleich mit der ZVT bei erwachsenen Patienten mit vorbehandeltem mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nicht klinisch indiziert ist (Fragestellung 2), ist ein Zusatznutzen nicht belegt.	spezifischen unerwünschten Ereignissen ein Nachteil beim Endpunkt Anämie (schwere UE).  Im Ergebnis stellt der G-BA für Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung Erwachsener mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben, einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon fest.

## Literatur

1. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation "Akeega® 50 mg/500 mg Filmtabletten, 100 mg/500 mg Filmtabletten. Stand: April; 2023.
2. Chi KN, Sandhu S, Smith MR, Attard G, Saad M, Olmos D et al. Niraparib plus abiraterone acetate with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and homologous recombination repair gene alterations: second interim analysis of the randomized phase III MAGNITUDE trial. *Ann Oncol* 2023; 34(9):772–82. doi: 10.1016/j.annonc.2023.06.009.
3. Chi KN, Rathkopf D, Smith MR, Efstathiou E, Attard G, Olmos D et al. Niraparib and Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2023; 41(18):3339–51. doi: 10.1200/JCO.22.01649.
4. Taylor AK, Kosoff D, Emamekhoo H, Lang JM, Kyriakopoulos CE. PARP inhibitors in metastatic prostate cancer. *Front Oncol* 2023; 13:1159557. doi: 10.3389/fonc.2023.1159557.

## 5.7 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	07.03.2024
Stellungnahme zu	Niraparib/Abirateronacetat (Akeega®) – Vorgangsnummer 2023-11-15-D-998
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH Friesenweg 26 22763 Hamburg

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu der am 15.02.2024 veröffentlichten Nutzenbewertung des IQWiG zum Wirkstoffkombination Niraparib/Abirateronacetat (Akeega®) Stellung.</p> <p>Niraparib/Abirateronacetat wird als Kombinationstherapie bei erwachsenen Patienten mit unvorbehandeltem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen(BRCA)1/2-Mutationen (in der Keimbahn und / oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, angewendet.</p> <p>AstraZeneca ist der Hersteller des Wirkstoffs Olaparib (Lynparza®), welcher ebenfalls für die Behandlung des mCRPC angewendet wird, als</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Kombinationstherapie mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, und als</li> <li>- Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die</li></ul>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist.</p> <p>Aufgrund dieser Aspekte ist AstraZeneca vom Verfahren zu Niraparib/Abirateron betroffen.</p> <p><b>Berücksichtigung des Endpunktes Zeit bis zur symptomatischen Progression</b></p> <p>In seiner Nutzenbewertung zur Wirkstoffkombination Niraparib/Abirateron bewertet das IQWiG initial die Zeit bis zur symptomatischen Progression als patientenrelevanter Endpunkt. In den darauffolgenden Ausführungen bringt das IQWiG allerdings diverse Kritikpunkte an, um zu konkludieren, dass aufgrund der vom IQWiG genannten Unsicherheiten der Endpunkt nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden kann.</p> <p>AstraZeneca vertritt ebenfalls die Ansicht, dass es sich bei dem Endpunkt Zeit bis zur symptomatischen Progression um einen direkt patientenrelevanten Endpunkt handelt, der in die Nutzenbewertung einzuschließen ist.</p> <p>Allerdings stellt sich die Frage ob -unter Berücksichtigung der vom pU erhobenen und ausgewerteten zahlreichen patientenrelevanten Aspekte - angesichts der gezeigten Effektgröße im Endpunkt ‚symptomatische Progression‘ (HR von 0,51 [0,33; 0,79]; p=0,0027; Verlängerung der medianen Zeit bis zur symptomatischen Progression von mind. 26 Monaten) die vom IQWiG vorgetragenen Kritikpunkte wirklich eine so große Unsicherheit mit sich bringen, dass eine</p>	<p>Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden sich in einer palliativen Therapiesituation. Der Symptomenkontrolle und dem Erhalt der Lebensqualität kommen daher besondere Bedeutung zu. Eine symptomatische Progression wird daher grundsätzlich als patientenrelevantes Ereignis erachtet.</p> <p>Der Endpunkt Symptomatische Progression war in der Studie MAGNITUDE definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Dokumentation eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• krebsbedingte Morbiditätsereignisse (zum Beispiel: Frakturen [symptomatisch und / oder pathologisch], Rückenmarkskompression, Ereignisse einer Harnwegsobstruktion)</li> <li>• Einsatz einer externen Strahlentherapie bei skelettalen Ereignissen</li> <li>• Notwendigkeit eines tumorbedingten orthopädischen Eingriffs</li> <li>• Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen</li> <li>• Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe (z. B. Einsetzen einer Nephrostomie, Einsetzen eines Blasenkatheters, externe Strahlentherapie oder eine Operation bei Tumorsymptomen, die nicht das Skelett betreffen).</li> </ul> <p>Die im Dossier vorgelegten Auswertungen zu diesem Endpunkt wurden vom IQWiG in der Dossierbewertung als nicht geeignet angesehen, insbesondere da unklar blieb, welche Ereignisse als symptomatisch definiert wurden und welche Ereignisse tatsächlich in den kombinierten Endpunkt eingingen, ob alle eingegangenen Ereignisse (insbesondere zu den Komponenten „krebsbedingte Morbiditätsereignisse“ und „Einsatz</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>komplette Nichtberücksichtigung dieses Endpunkts und damit eine vollständige Ignorierung dieser Effekte gerechtfertigt ist.</p>	<p>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 aufgenommen wurde und entsprechend davon ausgegangen werden musste, dass im 1. Jahr nach Rekrutierung diese Endpunktkomponente nicht erfasst wurde.</p> <p>Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Daten und Auswertungen für den Endpunkt symptomatische Progression zu den adressierten Kritikpunkten vorgelegt.</p> <p>Anhand der mit der Stellungnahme eingereichten Auflistung der in den Endpunkt eingehenden Kategorien bleibt allerdings weiterhin unklar, welche Ereignisse tatsächlich erfasst wurden. Dies wäre jedoch insbesondere für Beurteilung der Patientenrelevanz der Komponenten „krebsbedingte Morbiditätsereignisse“ und „Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe“ relevant.</p> <p>Für die Komponente „krebsbedingte Morbiditätsereignisse“ legt der pharmazeutische Unternehmer zudem Angaben dazu vor, wie sich die Ereignisse auf die Kategorien Rückenmarkskompression, Frakturen (symptomatisch und/oder pathologisch), Harnwegsobstruktion, andere Harnwegssymptome und akute Nierenschädigung verteilen. Der pharmazeutische Unternehmer adressiert zudem die Unsicherheit, inwieweit sich für alle Ereignisse eine Patientenrelevanz bzw. eine Vergleichbarkeit der Schwere der Ereignisse unmittelbar ergibt, mit einer Sensitivitätsanalyse, bei der in dieser Komponente lediglich die Ereignisse Rückenmarkskompression oder Frakturen (symptomatisch und/oder pathologisch) Berücksichtigung finden. Alle Ereignisse, die</p>



Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unter Harnwegsobstruktion, andere Harnwegssymptome oder akute Nierenschädigung erfasst wurden, bleiben in dieser Sensitivitätsanalyse unberücksichtigt. Für die Komponente „Einsatz anderer krebserkrankter Eingriffe“ liegen keine weiteren Informationen vor.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer führt in der Stellungnahme darüber hinaus 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 im vorliegenden Fall ohne Konsequenz.</p> <p>Für die Komponente „Einsatz einer externen Strahlentherapie bei skelettalen Ereignissen“ bleibt weiterhin unklar, ob eine palliative Strahlentherapie im gesamten Studienverlauf uneingeschränkt möglich war.</p> <p>Trotz der weiterhin bestehenden Limitationen kann der Endpunkt in der Gesamtschau unter Berücksichtigung der Sensitivitätsanalyse für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Es verbleiben jedoch Unsicherheiten dahingehend, welche Ereignisse in der Komponente „andere krebserkrankte Eingriffe“ erfasst wurden. Zudem wird die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte Operationalisierung (retrospektive Erfassung einer Intervention aufgrund einer Symptomatik) als unzureichend angesehen, um die Ereignisse der symptomatischen Progression hinreichend sensitiv zu erfassen.</p>

## Literaturverzeichnis

## 5.8 Stellungnahme DGHO, DGU

Datum	7. März 2024
Stellungnahme zu	Niraparib / Abirateron (Akeega®)
Stellungnahme von	<i>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																	
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Dieses Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Niraparib in Fixkombination mit Abirateron (Akeega®) ist das zweite Verfahren zu einem PARP-Inhibitor beim metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC). Niraparib + Abirateron ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutation (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen keine Chemotherapie indiziert ist. Der G-BA hat zwei Subpopulationen gebildet. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Vorschlägen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><b>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="3">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusätzliche Subgruppen</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">unvorbehandelt, Chemotherapie nicht indiziert</td> <td rowspan="2">Abirateron oder Enzalutamid oder Olaparib oder Olaparib/Abirateron</td> <td rowspan="2">beträchtlich</td> <td rowspan="2">Hinweis</td> <td>ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie</td> <td>beträchtlich</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> <tr> <td>mit vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>vorbehandelt, Chemotherapie nicht indiziert</td> <td>Abirateron oder Enzalutamid oder Olaparib</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> <td></td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>							G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG			Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusätzliche Subgruppen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	unvorbehandelt, Chemotherapie nicht indiziert	Abirateron oder Enzalutamid oder Olaparib oder Olaparib/Abirateron	beträchtlich	Hinweis	ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie	beträchtlich	Anhaltspunkt	mit vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie	nicht belegt	-	vorbehandelt, Chemotherapie nicht indiziert	Abirateron oder Enzalutamid oder Olaparib	nicht belegt	-		nicht belegt	-
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																																	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusätzliche Subgruppen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																															
unvorbehandelt, Chemotherapie nicht indiziert	Abirateron oder Enzalutamid oder Olaparib oder Olaparib/Abirateron	beträchtlich	Hinweis	ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie	beträchtlich	Anhaltspunkt																															
				mit vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie	nicht belegt	-																															
vorbehandelt, Chemotherapie nicht indiziert	Abirateron oder Enzalutamid oder Olaparib	nicht belegt	-		nicht belegt	-																															

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht nicht mehr dem aktuellen Stand des Wissens. In dieser Indikation steht jetzt Olaparib in Kombination mit Abirateron zur Verfügung. Im Verfahren der frühen Nutzenbewertung hatte der G-BA für diese Arzneimittelkombination den Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgelegt.</li><li>• Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist MAGNITUDE, eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene Studie mit 3 Kohorten. Im Zentrum dieses Verfahrens steht eine zulassungskonforme, vom G-BA spezifizierte Subgruppe von 180 unvorbehandelten, BRCA1/2mut+ Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht indiziert war. Niraparib + Abirateron wurde gegenüber Abirateron verglichen. Die Randomisierung erfolgte 1:1.</li><li>• In der Gesamtstudie führte Niraparib + Abirateron zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Im Kollektiv der nicht vorbehandelten Patienten führte Niraparib + Abirateron gegenüber Abirateron auch zur signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.</li><li>• Beim Patient-Reported-Outcome zeigte sich in der Pain Related Scale (PRS) des FACT-P ein signifikanter Unterschied zugunsten von Niraparib + Abirateron.</li><li>• Bei den schweren unerwünschten Ereignissen in der Kombinationstherapie stand klinisch die Anämie im Vordergrund, z. T. mit Transfusionsbedarf.</li><li>• In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Niraparib / Abirateron den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).</li><li>• Niraparib wird obligat in Kombination mit Abirateron eingesetzt.</li></ul>	

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit der Fixkombination Niraparib + Abirateron steht jetzt bei Patienten mit BRCA1/2mut+ mCRPC eine weitere gezielte, orale Therapie zur Verfügung.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Prostatakrebs ist der häufigste Krebs des Mannes, für das Jahr 2020 wurden etwa 66.000 Neuerkrankungsfälle bei Männern in Deutschland prognostiziert. Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter liegt bei 71 Jahren [1, 2]. Der interindividuelle Verlauf der Erkrankung ist sehr variabel. Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen Krankheitsbildern ohne Beeinträchtigung von Lebenserwartung und –qualität bis zu akuten Verläufen mit früher, vor allem ossärer Metastasierung.</p> <p>In fast allen Stadien der Erkrankung stehen heute verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung. Die Auswahl orientiert sich an individuellen Risikofaktoren, Komorbidität und den Präferenzen des Patienten. In lokal begrenzten Stadien ist der Therapieanspruch kurativ, in fortgeschrittenen Stadien palliativ mit dem Ziel der Lebensverlängerung bei guter Lebensqualität.</p> <p>Die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom hat sich in den letzten Jahren grundlegend gewandelt. Vor allem die Einführung neuer Arzneimittel zur systemischen Therapie hat in den verschiedenen Krankheitsstadien zu einer Verlängerung der Überlebenszeit geführt.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Prostatakarzinomzellen exprimieren Androgenrezeptoren und sind regelhaft hormonsensitiv. Im fortgeschrittenen Stadium bildet sich unter Androgendeprivationstherapie zunehmend eine Kastrationsresistenz. Die Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms ist eine palliative Therapie. Zur Definition des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms gehören [2, 3]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Therapie mit einem GnRH Agonisten, einem GnRH Antagonisten oder Zustand nach bilateraler</li> </ul>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Orchiektomie <u>und</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Testosteronspiegel &lt;50 ng/dl.</li> <li>○ biochemischer Progress mit drei konsekutiven Anstiegen des PSA-Wertes im mindestens wöchentlichen Abstand, Anstieg des PSA-Wertes um mindestens 50% gegenüber dem Nadir und PSA-Wert &gt;2ng/ml und/oder</li> <li>○ Progress in der Bildgebung</li> </ul> <p>Das mCRPC ist biologisch heterogen. Bei bis zu einem Drittel der Patienten werden in den Tumorzellen genetische Aberrationen gefunden, die den physiologischen Mechanismus der DNS-Reparatur beeinflussen [4, 5]. Hierzu gehören vor allem (in alphabetischer Reihenfolge): ATM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, HDAC2 und PALB2. BRCA1/2-Mutationen machen etwa ein Drittel der Aberrationen aus. Sie können sowohl hereditär bei Trägern von Keimbahnmutationen sein als auch einen somatischen Ursprung mit einer erworbenen, auf das Tumorgewebe beschränkten Alteration haben [6, 7]. Relevant ist die Testung auf HRR-Defekte durch die Verfügbarkeit von Inhibitoren der Poly(ADP-ribose) Polymerasen (PARP Inhibitoren, PARPi) geworden. Zur Testung empfohlen wird Tumorgewebe aus einer Metastase. Alternativ kann (weniger invasiv) auch das Material des Primärtumors untersucht werden. Letzteres birgt allerdings die Gefahr, dass molekulare Veränderungen, die erst während der metastatischen Progression aufgetreten sind, verpasst werden.</p> <p>PARPi wurden zuerst zugelassen bei Patientinnen und Patienten mit BRCA1/2-Mutationen beim Mammakarzinom, beim Ovarialkarzinom und beim Pankreaskarzinom. Es folgten die Zulassungen für</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Olaparib Monotherapie bei Patienten mit BRCA1/2mut+ mCRPC und Progress nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste [8],</li> <li>- Olaparib in Kombination mit Abirateron (und Prednison/Prednisolon) für Patienten mit einem mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist. Dies schließt BRCA1/2 mutierte Patienten ein [9].</li> </ul>	

Niraparib ist ein weiterer PARP-Inhibitor. Die bisherige Zulassung betraf den Einsatz als Monotherapie in der Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich unter einer Platin-basierte Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden.

Daten zu Niraparib in Kombination mit Abirateron beim mCRPC sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

**Tabelle 2: Niraparib beim metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom**

Studie	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	rPFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>4</sup> )
MAGNITUDE, Chi, 2023 [10, 11]	mCRPC, HRR+	Abirateron <sup>6</sup>	Niraparib	423		13,7 vs 16,5 0,55 <sup>8</sup> p = 0,0007	1,01 n. s.
	mCRPC, BRCA1/2 mut	Abirateron <sup>6</sup>	Niraparib	225		10,9 vs 16,6 0,53 <sup>8</sup> p = 0,001	0,88 n. s.
Dossier	mCRPC, BRCA1/2 mut  nicht vorbehandelt	Abirateron <sup>6</sup>	Niraparib	180		10,9 vs 19,5 0,46 <sup>8</sup> p = 0,0005	28,3 vs 35,9 0,62 p = 0,0147

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR – radiologisches Ansprechen in %; <sup>3</sup> rPFÜ – radiologisches, progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>6</sup> in Kombination mit Prednison/Prednisolon <sup>7</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>8</sup> Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie;

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im August 2023 wurde Niraparib durch die FDA und im April 2023 durch die EU in Kombination mit Abriateron und Prednison oder Prednisolon für Patienten mit mCRPC zugelassen, für die keine Chemotherapie indiziert ist.	



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Niraparib</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</b></p> <p>Der G-BA hat eine Therapie unter Berücksichtigung von Abirateron, Enzalutamid, Olaparib und Olaparib/Abirateron festgelegt. Das entsprach der Situation zum Zeitpunkt der Planung der Zulassungsstudie. Durch die zwischenzeitliche Zulassung und auch die Nutzenbewertung von Olaparib in Kombination mit Abirateron hat sich die Therapiesituation geändert. Zum jetzigen Zeitpunkt fällt die Entscheidung bei den mCRPC-Patienten, für die keine Chemotherapie indiziert ist, nicht mehr nur zwischen Abirateron bzw. Enzalutamid und Olaparib (im Falle einer NHA-Vorthherapie), sondern es ist auch eine Therapie mit der Kombination aus Abirateron und Olaparib (unabhängig vom HRR-Status) möglich.</p> <p>Das entsprach der Situation zum Zeitpunkt der Planung der Zulassungsstudie. Durch die zwischenzeitliche Zulassung und auch die Nutzenbewertung von Olaparib in Kombination mit Abirateron hat sich die Therapiesituation geändert. Zum jetzigen Zeitpunkt fällt die Entscheidung bei den mCRPC-Patienten nicht mehr zwischen Abirateron bzw. Enzalutamid und einem PARPi, sondern zwischen den PARPi.</p>	<p>Vor dem Hintergrund, dass die Patienten mit Niraparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon behandelt werden, wird bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen, dass die individuelle therapeutische Entscheidung in der Zielpopulation gegen eine alleinige Fortführung der konventionellen Androgendeprivation („abwartendes Vorgehen“) getroffen worden ist. Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (ADT) wird daher im vorliegenden Fall nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet. Es wird jedoch 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>Weiterhin adressiert das vorliegende Anwendungsgebiet die Behandlung von Patienten mit einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) unabhängig davon, ob die Patienten bereits eine vorherige Behandlung des mCRPC erhalten haben. Daher wird es vom G-BA für sachgerecht erachtet, das Anwendungsgebiet für die Fragestellung der Nutzenbewertung in Patienten ohne eine vorherige Behandlung des</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>mCRPC (Patientengruppe a)) und solche nach einer vorherigen Behandlung des mCRPC (Patientengruppe b)) zu unterteilen.</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet stellt zudem auf Patienten ab, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. Die Behandlungsfähigkeit für eine Chemotherapie ist keine eindeutig definierte Variable bzw. lässt sich die Indikation für eine Chemotherapie nicht eindeutig definieren. Entsprechend des zugelassenen Anwendungsgebietes ist die individuelle therapeutische Entscheidung zum Zeitpunkt der Therapie mit Niraparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon in der Zielpopulation gegen eine Chemotherapie getroffen worden. Eine Chemotherapie wird daher im vorliegenden Fall nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.</p> <p><u>a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben</u></p> <p>In den Leitlinien werden für die initiale Therapie des mCRPC übereinstimmend die Wirkstoffe Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid und Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon empfohlen. Eine Chemotherapie mit Docetaxel kommt aus dem zuvor genannten</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Grund jedoch nicht in Betracht. Die Wirkstoffe Abirateronacetat (in Kombination mit Prednison oder Prednisolon) und Enzalutamid sind bei Patienten ohne vorherige Behandlung mit Docetaxel explizit für die Anwendung bei einem asymptomatischen oder mild symptomatischen Verlauf zugelassen.</p> <p>In den jeweiligen Nutzenbewertungen konnte sowohl für Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon mit Beschluss vom 04.07.2013 als auch für Enzalutamid mit Beschluss vom 18.06.2015 jeweils ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber dem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation festgestellt werden.</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet von Niraparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon umfasst jedoch auch Patienten mit symptomatischem Verlauf der Erkrankung. In Leitlinien werden Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon und Enzalutamid dabei jedoch unabhängig davon empfohlen, ob ein asymptomatischer bzw. mild symptomatischer oder symptomatischer Verlauf vorliegt.</p> <p>Mit Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon steht zudem eine weitere, noch relativ neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung. Die Zulassung besteht für die Behandlung von</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>erwachsenen Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. In der Nutzenbewertung (Beschluss vom 06.07.2023) konnte für Erwachsene mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben und die eine BRCA-Mutation aufweisen, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon festgestellt werden. Für Erwachsene mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben und die keine BRCA-Mutation aufweisen (BRCA-Wildtyp), konnte hingegen kein Zusatznutzen festgestellt werden. Diese Population ist für die vorliegende Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie allerdings nicht von Relevanz, da das zugelassene Anwendungsgebiet von Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon auf Patienten mit BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch) eingeschränkt ist.</p> <p>Insgesamt lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon und von Enzalutamid bei symptomatischen Patienten gegenüber den im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln, insbesondere gegenüber Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon, nach dem allgemein anerkannten Stand</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>der medizinischen Erkenntnisse regelhaft vorzuziehen wäre. Die Voraussetzungen, gemäß § 6 Absatz 2 S. 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon und von Enzalutamid als zweckmäßige Vergleichstherapie für symptomatische Patienten zu bestimmen, liegen damit nicht vor.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird zudem berücksichtigt, dass die Patienten bereits eine Vortherapie mit Docetaxel oder einer neuartigen hormonellen Substanz (NHA) in früheren Krankheitsstadien erhalten haben können. Diesbezüglich sind Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon sowie Enzalutamid auch für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist, zugelassen. Für dieses Anwendungsgebiet konnte für Abirateronacetat mit Beschluss vom 29.03.2012 sowie für Enzalutamid mit Beschluss vom 20.02.2014 für Patienten, die während oder nacheiner Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt werden.</p> <p>Für Patienten, die bereits eine Vortherapie mittels NHA erhalten haben, steht mit Olaparib als Monotherapie eine weitere von Leitlinien empfohlene Therapieoption zur Verfügung. Die Zulassung</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>besteht für Patienten mit BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch). In der Nutzenbewertung konnte für Olaparib ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer patientenindividuellen Therapie festgestellt werden (Beschluss vom 03.06.2021).</p> <p>Bei dem Wirkstoff Talazoparib handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 05.01.2024). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Talazoparib für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>In der Gesamtschau legt der G-BA daher Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid, Olaparib als Monotherapie oder Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon unter Berücksichtigung der dargelegten Zulassungen als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne 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</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.</p> <p><u>b) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben</u></p> <p>Für erwachsene Patienten mit mCRPC, die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben, wird gemäß den vorliegenden Leitlinien insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) eine weitere zielgerichtete Behandlung empfohlen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird in diesem Zusammenhang 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. In den Leitlinien liegen zwar keine Empfehlungen für eine Standardtherapiesequenz vor, allerdings wird vornehmlich für einen Therapiestrategiewechsel unter Berücksichtigung eines alternativen Wirkmechanismus plädiert. Die Therapieentscheidung erfolgt somit insbesondere anhand der patientenindividuell zu berücksichtigenden Vortherapie(n).</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Diesbezüglich ist Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist, zugelassen. Für dieses Anwendungsgebiet konnte mit Beschluss vom 29.03.2012 für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt werden; für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind grundsätzlich aber noch für eine Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen, gilt der Zusatznutzen als nicht belegt, da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind. Auch Enzalutamid ist zudem zugelassen zur Behandlung von Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet. In der zugehörigen Nutzenbewertung konnte mit Beschluss vom 20.02.2014 ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt werden.</p> <p>Für Patienten, die bereits eine Vortherapie mittels NHA erhalten haben, steht zudem mit Olaparib als Monotherapie eine weitere von Leitlinien empfohlene Therapieoption zur Verfügung. Die Zulassung besteht für Patienten mit BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch). In der Nutzenbewertung konnte für Olaparib</p>



Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>(als Monotherapie) ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer patientenindividuellen Therapie festgestellt werden (Beschluss vom 03.06.2021).</p> <p>Für Patienten, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind, steht mit Cabazitaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon eine weitere zugelassene und von Leitlinien für diese Behandlungssituation empfohlene Therapieoption zur Verfügung. Weiterhin ist Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom zugelassen und wird von Leitlinien ebenfalls empfohlen. Die Chemotherapien mit Docetaxel oder Cabazitaxel werden unter Berücksichtigung des vorliegenden Anwendungsgebiets allerdings nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.</p> <p>Für die ebenfalls zugelassene Kombination aus Olaparib, Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon konnte mit Beschluss vom 06.07.2023 für Erwachsene mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben, kein Zusatznutzen gegenüber einer patientenindividuellen Therapie festgestellt werden. Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon kommt daher vorliegend nicht als eine</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben, in Betracht.</p> <p>Weiterhin steht mit (177)Lutetiumvipivotidtraxetan eine weitere zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung. Die Zulassung besteht in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT) mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-(AR-)Signalwegs zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit progredientem Prostata-spezifischen-Membranantigen-(PSMA-) positivem mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden. In der Nutzenbewertung konnte für Erwachsene mit einem PSMA-positivem mCRPC nach vorheriger Behandlung mit ARDT (androgen receptor-directed therapy) und einer taxanhaltigen Chemotherapie, für die Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid oder Best-Supportive-Care die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt werden. Für Erwachsene mit einem PSMA-positivem mCRPC nach vorheriger Behandlung mit ARDT und einer taxanhaltigen Chemotherapie, für die Cabazitaxel oder Olaparib (als Monotherapie) die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, konnte hingegen kein Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 06.07.2023).</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Der therapeutische Stellenwert von (177)Lutetiumvipivotidtraxetan für Patienten mit BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch) kann im Gesamtbild der vorliegenden Evidenz derzeit nicht abschließend beurteilt werden. (177)Lutetiumvipivotidtraxetan wird für den vorliegenden Beschluss für Patientengruppe b) nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Bei dem Wirkstoff Talazoparib handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 05.01.2024). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Talazoparib für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>In der Gesamtschau legt der G-BA daher für Patienten mit mCRPC, die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben, eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid und Olaparib als Monotherapie unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung der dargelegten Zulassungen als zweckmäßige Vergleichstherapie fest.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der ersten frühen Nutzenbewertung ist MAGNITUDE, eine internationale, multizentrische, randomisierte Studie mit 765 Patienten. Die Studie bestand aus 3 Kohorten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kohorte 1: Patienten mit Mutationen in HRR-Genen (423 Patienten)</li> <li>- Kohorte 2: Patienten ohne Mutationen in HRR-Genen (247 Patienten)</li> <li>- Kohorte 3: Patienten mit Mutationen in HRR-Genen, Fixkombination Niraparib + Abirateron (95 Patienten).</li> </ul> <p>Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [10, 11]. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.</p> <p>Datenschnitt für Kohorte 1 und 3 war der 15. März 2023.</p>	<p>Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase III-Studie MAGNITUDE.</p>
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Überlebenszeit</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist einer der wichtigsten Parameter bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie.</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der bewertungsrelevanten Teilpopulation der Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert war, ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon im Vergleich zum Kontrollarm. Das Ausmaß des erzielten Vorteils im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zum Datenschnitt fand sich keine statistisch signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit zwischen den beiden Studienarmen in der Gesamtkohorte 2 und auch nicht in der Kohorte der Patienten mit BRCA1/2-Mutationen. Bei Analyse der Subpopulation A1 entsprechend den vom G-BA vorgegebenen Kriterien (nicht vorbehandelt) war die Gesamtüberlebenszeit unter Niraparib + Abirateron signifikant gegenüber Abirateron verlängert (HR 0,62; p = 0,0147).</p> <p>27 von 88 Patienten (31%) im Abirateron-Arm erhielten als Folgetherapie einen PARPi, vor allem Olaparib. Hierdurch kann der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit unterschätzt werden.</p>	<p>In den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „vorherige taxanhaltige Chemotherapie“ (ja vs. nein; p = 0,029). Für Patienten ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon. Für Patienten mit vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Die vorliegende Effektmodifikation basiert allerdings auf vergleichsweise geringen Patientenzahlen in den Subgruppen. Gemäß den Stellungnahmen der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren ist zudem keine biologische Rationale für diese Effektmodifikation erkennbar.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung wird die Effektmodifikation durch das Merkmal „vorherige taxanhaltige Chemotherapie“ als nicht hinreichend angesehen, um entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</b></p> <p>Das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFÜ) war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Hier fand sich ein deutlicher Unterschied zugunsten von Niraparib + Abirateron mit einer Verlängerung der rPFÜ im Median von 5,7 Monaten, einer Hazard Ratio von 0,53 und einem p-Wert von 0,001.</p>	<p>Das rPFS war in der Studie MAGNITUDE operationalisiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum der radiologischen Progression oder bis zum Tod, je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat.</p> <p>Für das rPFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon.</p> <p>Bei dem Endpunkt rPFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunkt-komponente „Mortalität“ wurde in der Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den PCWG3-Kriterien oder den RECIST Version 1.1-Kriterien).</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patienten-relevanz des Endpunktes rPFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden mittels FACT-P und EQ-5D VAS erhoben. Hier zeigte sich in der Pain Related Scale (PRS) des FACT-P ein signifikanter Unterschied zugunsten von Niraparib + Abirateron (HR 0,51; p=0,0421).</p> <p>Im EQ-5D VAS waren die Unterschiede zwischen den beiden Therapiearmen nicht unterschiedlich.</p>	<p>Hinsichtlich der patientenberichteten Symptomatik, erhoben mittels der Messinstrumente BPI-SF und EQ-5D VAS, zeigen sich keine bewertungsrelevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie MAGNITUDE mittels des Instruments FACT-P erhoben.</p> <p>Der FACT-P setzt sich aus dem tumorerkrankungsübergreifenden Fragebogen (FACT-G) sowie einer prostatakarzinomspezifischen Subskala (PCS) zusammen. Der FACT-G besteht wiederum aus den vier Subskalen körperliches Wohlbefinden, soziales/familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden und funktionales Wohlbefinden. In die Bewertung des Zusatznutzens fließt ausschließlich der Gesamtscore des FACT-P ein, da dieser die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten umfassend betrachtet. Die einzelnen Subskalen des FACT-P werden nur ergänzend dargestellt.</p> <p>Es zeigt sich für den Gesamtscore des FACT-P kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Für die umfassende Erfassung aller Nebenwirkungen beziehen wir uns hier auf die Gesamtkohorte der HRR+ Patienten (n=423). Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3 lag in der Kombination bei 57,1% vs 43,1% in der Kontrolle, im CTCAE Grad 4 bei 15,1 vs 6,2%. Die insgesamt am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen von Niraparib + Abirateron waren Anämie (50 vs 22,7%), Hypertonie (33,0 vs 22,3%) und Obstipation (33,0 vs 15,6%). Eine vollständige Aufstellung findet sich in Abbildung 2.</p> <p><b>Abbildung 2: Unerwünschte Ereignisse in MAGNITUDE [10]</b></p>	<p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p>



Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																																		
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>																																																																																																																			
	<p><b>TABLE 2.</b> TEAEs in HRR+ Patients (occurring in &gt;10% of patients)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Event</th> <th colspan="3">NIRA + AAP (n = 212)</th> <th>PBO</th> </tr> <tr> <th>All Grades, No. (%)</th> <th>Grade 3, No. (%)</th> <th>Grade 4, No. (%)</th> <th>All Grades, No. (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patients with ≥1 SAE</td> <td>76 (35.8)</td> <td></td> <td></td> <td>52 (24.6)</td> </tr> <tr> <td>Any TEAEs</td> <td>210 (99.1)</td> <td>119 (56.1)</td> <td>23 (10.8)</td> <td>199 (94.3)</td> </tr> <tr> <td>Anemia</td> <td>98 (46.2)</td> <td>60 (28.3)</td> <td>3 (1.4)</td> <td>43 (20.4)</td> </tr> <tr> <td>Hypertension</td> <td>66 (31.1)</td> <td>31 (14.6)</td> <td>0</td> <td>44 (20.9)</td> </tr> <tr> <td>Constipation</td> <td>65 (30.7)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>29 (13.7)</td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td>56 (26.4)</td> <td>7 (3.3)</td> <td>0</td> <td>35 (16.6)</td> </tr> <tr> <td>Nausea</td> <td>50 (23.6)</td> <td>1 (0.5)</td> <td>0</td> <td>29 (13.7)</td> </tr> <tr> <td>Thrombocytopenia</td> <td>45 (21.2)</td> <td>6 (2.8)</td> <td>8 (3.8)</td> <td>18 (8.5)</td> </tr> <tr> <td>Dyspnea</td> <td>34 (16.0)</td> <td>4 (1.9)</td> <td>0</td> <td>12 (5.7)</td> </tr> <tr> <td>Asthenia</td> <td>33 (15.6)</td> <td>1 (0.5)</td> <td>1 (0.5)</td> <td>19 (9.0)</td> </tr> <tr> <td>Back pain</td> <td>31 (14.6)</td> <td>5 (2.4)</td> <td>0</td> <td>44 (20.9)</td> </tr> <tr> <td>Decreased appetite</td> <td>30 (14.2)</td> <td>1 (0.5)</td> <td>0</td> <td>13 (6.2)</td> </tr> <tr> <td>Hypokalemia</td> <td>29 (13.7)</td> <td>6 (2.8)</td> <td>0</td> <td>20 (9.5)</td> </tr> <tr> <td>Neutropenia</td> <td>29 (13.7)</td> <td>11 (5.2)</td> <td>3 (1.4)</td> <td>12 (5.7)</td> </tr> <tr> <td>Vomiting</td> <td>28 (13.2)</td> <td>1 (0.5)</td> <td>0</td> <td>14 (6.6)</td> </tr> <tr> <td>Arthralgia</td> <td>28 (13.2)</td> <td>1 (0.5)</td> <td>0</td> <td>20 (9.5)</td> </tr> <tr> <td>Dizziness</td> <td>24 (11.3)</td> <td>1 (0.5)</td> <td>0</td> <td>12 (5.7)</td> </tr> <tr> <td>Insomnia</td> <td>22 (10.4)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>8 (3.8)</td> </tr> <tr> <td>Leukopenia</td> <td>22 (10.4)</td> <td>4 (1.9)</td> <td>0</td> <td>5 (2.4)</td> </tr> <tr> <td>Bone pain</td> <td>21 (9.9)</td> <td>3 (1.4)</td> <td>0</td> <td>24 (11.4)</td> </tr> <tr> <td>Fall</td> <td>11 (5.2)</td> <td>2 (0.9)</td> <td>0</td> <td>26 (12.3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>NOTE. Grade 5 TEAEs in the NIRA + AAP, group, No. (%): dyspnea, 1 (0.5). Abbreviations: AAP, abiraterone acetate with prednisone; HRR, homologous recombination repair; NIRA, niraparib event; TEAE, treatment-emergent adverse event.</p>	Event	NIRA + AAP (n = 212)			PBO	All Grades, No. (%)	Grade 3, No. (%)	Grade 4, No. (%)	All Grades, No. (%)	Patients with ≥1 SAE	76 (35.8)			52 (24.6)	Any TEAEs	210 (99.1)	119 (56.1)	23 (10.8)	199 (94.3)	Anemia	98 (46.2)	60 (28.3)	3 (1.4)	43 (20.4)	Hypertension	66 (31.1)	31 (14.6)	0	44 (20.9)	Constipation	65 (30.7)	0	0	29 (13.7)	Fatigue	56 (26.4)	7 (3.3)	0	35 (16.6)	Nausea	50 (23.6)	1 (0.5)	0	29 (13.7)	Thrombocytopenia	45 (21.2)	6 (2.8)	8 (3.8)	18 (8.5)	Dyspnea	34 (16.0)	4 (1.9)	0	12 (5.7)	Asthenia	33 (15.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	19 (9.0)	Back pain	31 (14.6)	5 (2.4)	0	44 (20.9)	Decreased appetite	30 (14.2)	1 (0.5)	0	13 (6.2)	Hypokalemia	29 (13.7)	6 (2.8)	0	20 (9.5)	Neutropenia	29 (13.7)	11 (5.2)	3 (1.4)	12 (5.7)	Vomiting	28 (13.2)	1 (0.5)	0	14 (6.6)	Arthralgia	28 (13.2)	1 (0.5)	0	20 (9.5)	Dizziness	24 (11.3)	1 (0.5)	0	12 (5.7)	Insomnia	22 (10.4)	0	0	8 (3.8)	Leukopenia	22 (10.4)	4 (1.9)	0	5 (2.4)	Bone pain	21 (9.9)	3 (1.4)	0	24 (11.4)	Fall	11 (5.2)	2 (0.9)	0	26 (12.3)	
Event	NIRA + AAP (n = 212)			PBO																																																																																																																
	All Grades, No. (%)	Grade 3, No. (%)	Grade 4, No. (%)	All Grades, No. (%)																																																																																																																
Patients with ≥1 SAE	76 (35.8)			52 (24.6)																																																																																																																
Any TEAEs	210 (99.1)	119 (56.1)	23 (10.8)	199 (94.3)																																																																																																																
Anemia	98 (46.2)	60 (28.3)	3 (1.4)	43 (20.4)																																																																																																																
Hypertension	66 (31.1)	31 (14.6)	0	44 (20.9)																																																																																																																
Constipation	65 (30.7)	0	0	29 (13.7)																																																																																																																
Fatigue	56 (26.4)	7 (3.3)	0	35 (16.6)																																																																																																																
Nausea	50 (23.6)	1 (0.5)	0	29 (13.7)																																																																																																																
Thrombocytopenia	45 (21.2)	6 (2.8)	8 (3.8)	18 (8.5)																																																																																																																
Dyspnea	34 (16.0)	4 (1.9)	0	12 (5.7)																																																																																																																
Asthenia	33 (15.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	19 (9.0)																																																																																																																
Back pain	31 (14.6)	5 (2.4)	0	44 (20.9)																																																																																																																
Decreased appetite	30 (14.2)	1 (0.5)	0	13 (6.2)																																																																																																																
Hypokalemia	29 (13.7)	6 (2.8)	0	20 (9.5)																																																																																																																
Neutropenia	29 (13.7)	11 (5.2)	3 (1.4)	12 (5.7)																																																																																																																
Vomiting	28 (13.2)	1 (0.5)	0	14 (6.6)																																																																																																																
Arthralgia	28 (13.2)	1 (0.5)	0	20 (9.5)																																																																																																																
Dizziness	24 (11.3)	1 (0.5)	0	12 (5.7)																																																																																																																
Insomnia	22 (10.4)	0	0	8 (3.8)																																																																																																																
Leukopenia	22 (10.4)	4 (1.9)	0	5 (2.4)																																																																																																																
Bone pain	21 (9.9)	3 (1.4)	0	24 (11.4)																																																																																																																
Fall	11 (5.2)	2 (0.9)	0	26 (12.3)																																																																																																																

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Auswertung im Dossier des pU zeigt eine Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen von 16,3% unter Niraparib + Abirateron vs 8,0% unter Abirateron.	
	<p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht des IQWiG ist umfangreich. Zusätzlich zu den beiden, vom G-BA gebildeten Subgruppen identifiziert das IQWiG eine Effektmodifikation bei „taxanhaltiger Vortherapie“ und bildet daraus eine weitere Subgruppe. Allerdings besteht diese Subgruppe nur aus 55 Patienten. Wir erachten diese Beobachtung als relevant für den möglichen Effekt vor allem von Docetaxel auf den weiteren Krankheitsverlauf bei Patienten mit mCRPC, sind aber kritisch bezüglich einer eigenen Subpopulation mit einer solch geringen Patientenzahl.</p> <p>Der Bericht des IQWiG wurde ohne Patientenbeteiligung erstellt.</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p><b>5. Klinische Bewertung des Nutzens</b></p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Niraparib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [12].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Niraparib + Abirateron:                    3</p>	
	<p><b>6.                    Kombinationstherapie</b></p> <p>Niraparib wird regelhaft in Kombination mit Abirateron eingesetzt (Fixkombination) sowie Prednisolon/Prednison.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>7.                    Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Die Zulassung von Niraparib beim metastasierten, kastrationsrefraktären Prostatakarzinom schließt sich an die Zulassung von Olaparib als Monotherapie und in Kombination mit Abirateron an. Weitere PARPi wurden in den Studien TALAPRO-2 mit Talazoparib + Enzalutamid [13, 14] und in TRITON3 mit Rucaparib getestet [15]. Für die Zulassung von Talazoparib + Enzalutamid in der EU liegt ein positives CHMP-Votum vor. Rucaparib ist von der FDA, nicht für die EU zugelassen.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung ergeben sich vor allem folgende Diskussionspunkte:</p> <p><u>Subpopulationen</u></p> <p>Das Design der Zulassungsstudie MAGNITUDE war darauf ausgerichtet, die Patientengruppe mit dem größten Gewinn durch die Hinzunahme von Niraparib zur Basistherapie mit Abirateron zu ermitteln. Die aktuellen Auswertungen zeigen, dass sich dieser Vorteil auf die Patienten mit BRCA1/2 Mutationen beschränkt. Dominierend in dieser Subgruppe sind Patienten mit BRCA2-Mutation. In der Gesamtkohorte der HRR+ Patienten zeigte sich auch ein Vorteil für die Kombination, anteilig war der positive Effekt aber vor allem durch die BRCA1/2mut+ Patienten bedingt. Genetisch ist die Gruppe der HRR+, BRCA1/2mut- Patienten heterogen. Präspezifizierte Subgruppenanalyse zeigen einen positiven Effekt zugunsten der Kombinationstherapie bei weiteren Patienten mit genetischen Alterationen, vor allem im Fanconi-Signalübertragungsweg (BRIP1, FANCA, PALB2) sowie beim CHEK2- und beim HDAC2-Gen. Hier sind Metaanalysen zum Arzneimittel-übergreifenden Effekt von PARPi erforderlich.</p> <p>In MAGNITUDE wurde der primäre Endpunkt der Verlängerung des radiologischen, progressionsfreien Überlebens in der BRCA1/2mut+ Subpopulation erreicht. Ein signifikanter Effekt bei der Gesamtüberlebenszeit</p>	

<p>zeigte sich auch in der durch Zulassung und G-BA definierten Subgruppe A1, allerdings nicht in der ursprünglichen Kohorte 1 der Zulassungsstudie. Der Effekt von Niraparib auf die Gesamtüberlebenszeit wird möglicherweise unterschätzt, da eine Postprogressionstherapie mit einem PARPi im Kontrollarm möglich war. Diese Option wurde bei einem Drittel der Patienten im Kontrollarm wahrgenommen. Dominierend wurde hier Olaparib eingesetzt.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Die Nebenwirkungen entsprechen dem erwarteten Spektrum von PARPi. Im Vordergrund der Kombination Niraparib + Abirateron steht die Hämatotoxizität, vor allem die Anämie. Bei etwa einem Viertel der Patienten waren Erythrozytentransfusionen erforderlich. Der in anderem Kontext erhobene Verdacht von PARPi auf ein erhöhtes Risiko für Sekundärneoplasien wie Myelodysplastische Neoplasien (MDS) oder Akute Myeloische Leukämien wurde in MAGNITUDE nicht bestätigt. Allerdings ist der Beobachtungszeitraum für das Auftreten sekundärer Neoplasien relativ kurz.</p> <p><u>Fixkombination</u></p> <p>Orale Therapie wird von Patienten durchgehend bevorzugt. Sie ist mit einem erhöhten Compliance- (Adhärenz-)Risiko belastet. Je mehr Tabletten einzunehmen sind und je höher das Alter der Erkrankten ist, umso höher auch das Risiko einer Fehleinnahme. Dieses Risiko wird durch eine Fixkombination reduziert. Die Ergebnisse der Kohorte 3 mit dieser Fixkombination bestätigen die Wirksamkeit von Niraparib + Abirateron in der Kohorte 1.</p> <p>Mit Niraparib steht jetzt ein zweiter PARPi zur gezielten Therapie von Patienten mit hereditären oder erworbenen BRCA1/2 Mutationen in Kombination mit Abirateron zur Verfügung.</p>	
---	--



## Literaturverzeichnis

1. Robert-Koch-Institut: Krebs in Deutschland für 2019/2020. [RKI – Krebs in Deutschland – 2019/2020 \(krebsdaten.de\)](#)
2. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, 2021. [AWMF Leitlinienregister](#)
3. Prostate cancer, EAU guideline 2023. [EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2023 2023-03-27-131655\\_pdv.pdf \(d56bochluxqnz.cloudfront.net\)](#)
4. Sokolova AO, Cheng HH: Genetic Testing in Prostate Cancer. *Curr Oncol Rep* 22:5, 2020. DOI: [10.1007/s11912-020-0863-6](#)
5. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF et al.: Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 375:443-453, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1603144](#)
6. Castro E, Goh C, Leongamornlert D et al.: Effect of BRCA Mutations on Metastatic Relapse and Cause-specific Survival After Radical Treatment for Localised Prostate Cancer. *Eur Urol* 68:186-193, 2015. DOI: [10.1016/j.eururo.2014.10.022](#)
7. Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P et al.: Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 16:2115-2121, 2010. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-09-2871](#)
8. Bono J de, Mateo J, Fizazi K, et al.: Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 382: 2091 – 2102, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa1911440](#)
9. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al.: Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 383:2345-2357, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2022485](#)
10. Chi K.N., et al., Niraparib and abiraterone acetate for metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2023 41(18):3339–3351. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01649>
11. Chi K.N., et al., [Niraparib plus abiraterone acetate with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and homologous recombination repair gene alterations: second interim analysis of the randomized phase III MAGNITUDE trial](#). *Ann Oncol* 34:772-782, 2023. [Niraparib plus abiraterone acetate with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and homologous recombination repair gene alterations: second interim analysis of the randomized phase III MAGNITUDE trial - PubMed \(nih.gov\)](#)
12. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)
13. Agarwal N., et al., Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 402:291-303, 2023. DOI: [10.1016/S0140-6736\(23\)01055-3](#)
14. Fizazi K., et al., First-line talazoparib with enzalutamide in HRR-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer: the phase 3 TALAPRO-2 trial. *Nat Med* 30:257-264, 2024. DOI: [10.1038/s41591-023-02704-x](#)
15. Fizazi K., et al.: Rucaparib or physician’s choice in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 23:719, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2214676](#)

## Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Niraparib/Abirateronacetat**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 25. März 2024

von 14:21 Uhr bis 15:17 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma **Janssen-Cilag GmbH**:

Herr Sindern

Herr Böhm

Frau Dr. Heymann

Frau Wortmann

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU)**:

Herr Prof. Dr. Grimm

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Ludwig

Herr Prof. Dr. Wiedemann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pfizer Pharma GmbH**:

Frau Böhme

Frau Dr. Pfadenhauer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA**:

Herr Dr. Bluhmki

Frau Dr. Bühler

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Frau Dr. Hahmann

Herr Dr. Menzler

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Merens

Frau von Salisch

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 14:21 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir sind sechs Minuten zu spät, weil die vorige Anhörung etwas länger gedauert hat, entschuldigen Sie. Jetzt sprechen wir über Niraparib/Abirateronacetat als Fixkombination, angewendet mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn und/oder somatisch, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. Wir haben hier einen Markteintritt, der nach § 35a bewertet wird. Basis sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die sich darauf beziehende Bewertung des IQWiG vom 9. Februar diesen Jahres, zu der Stellungnahmen abgegeben haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Janssen-Cilag, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, es gibt eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Urologie, eine von AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, MSD Sharp & Dohme, Pfizer Pharma und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Janssen-Cilag müssten anwesend sein: Herr Sindern, Herr Böhm, Frau Heymann und Frau Wortmann, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann, für die Deutsche Gesellschaft für Urologie Herr Professor Dr. Grimm, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Ludwig und Herr Professor Dr. Wiedemann, für Pfizer Pharma Frau Böhme und Frau Dr. Pfadenhauer, für Bristol-Myers Squibb Herr Dr. Bluhmki und Frau Dr. Bühler, für MSD Sharp & Dohme Frau Hahmann und Herr Menzler, für AstraZeneca Frau Merens und Frau von Salisch sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist sonst noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. – Herr Sindern, bitte.

**Herr Sindern (Janssen-Cilag):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit zu einleitenden Worten. Bevor ich die aus unserer Sicht heute wichtigsten Punkte zusammenfasse, stelle ich uns kurz vor: Frau Dr. Romy Heymann und Frau Joelin Wortmann haben das Nutzendossier geschrieben. Herr Dr. Jürgen Böhm aus der Abteilung Medizin ist heute für alle medizinischen Fragen zuständig. Mein Name ist Jörn Sindern, ich leite die für die Nutzenbewertung zuständige Abteilung.

Neue Wirkstoffe wie die neuen hormonellen Therapien haben die Therapielandschaft des Prostatakarzinoms in den letzten zehn Jahren stark verändert. Patienten, die sich bereits im Stadium des metastasierten und kastrationsresistenten Prostatakarzinoms und damit einem fortgeschrittenen palliativen Krankheitsstadium befinden, haben dadurch heute eine längere Lebenserwartung und bessere Lebensqualität. Aber das gilt nicht für alle Patienten mit einem mCRPC in gleicher Weise. Wenn zusätzlich onkogene Treibermutationen auftreten, ist das Ansprechen deutlich schlechter, und die Überlebensprognose sinkt.

Niraparib ist ein PARP-Inhibitor, der gezielt bei Patienten mit BRCA1- oder BRCA2-Mutationen, die zu den häufigsten Treibermutationen gehören, wirken kann. Dabei wird Niraparib in Kombination mit Abirateron gegeben, sodass zwei sich ergänzende Wirkansätze zum Einsatz kommen. Die Studie MAGNITUDE vergleicht randomisiert und doppelblind die Kombination aus Niraparib und Abirateron gegen Abirateron. In der Studie zeigt sich für die Zielpopulation ein signifikanter Überlebensvorteil mit einem Hazard Ratio von 0,62. In der Subgruppe der Patienten, die zuvor noch keine Chemotherapie erhalten haben, reduziert sich das Risiko zu versterben mit einem Hazard Ratio von 0,46 sogar um die Hälfte.

Diesen deutlichen Überlebensvorteil sieht auch das IQWiG in seinem Bericht. In diesem Bericht hat das IQWiG insbesondere Fragen zur Operationalisierung in der Studie MAGNITUDE gestellt. Wir hoffen, dass wir mit der schriftlichen Stellungnahme die offenen Punkte weitgehend klären konnten. Die meisten Fragen des IQWiG und die aus unserer Sicht heute wichtigsten Fragen betreffen den Endpunkt symptomatische Progression, worauf ich im Folgenden eingehen möchte:

Wir haben die Endpunktdefinition für die Studie MAGNITUDE unter Berücksichtigung der Nutzenbewertung von Apalutamid im Indikationsgebiet des Prostatakarzinoms weiterentwickelt, um die symptomatische Progression umfangreich und differenziert zu erfassen. Der Endpunkt setzt sich aus fünf Komponenten zusammen und besitzt damit zwei mehr als zuvor. In vier der fünf Komponenten werden die Progressionsereignisse über eine notwendige Intervention erfasst. Das heißt, in diesen Komponenten geht ein Ereignis nur dann in die Auswertung ein, wenn die Schwere des Ereignisses eine therapeutische Konsequenz erfordert.

Über diese Operationalisierung werden skeletale Ereignisse wie pathologisch-symptomatische Frakturen, Knochenschmerzen in Rücken und Extremitäten sowie Krebschmerzen aufgrund von Metastasen in Organen wie der Leber oder durch das Wachstum des Primärtumors erfasst. Durch die Verknüpfung von Symptomen und Interventionen wird sichergestellt, dass alle in die Auswertung eingehenden Ereignisse von hinreichender Schwere sind. Das heißt, es gibt eine Relevanzschwelle für die Erfassung. Progressionsereignisse, die keine therapeutische Konsequenz nach sich ziehen, wurden in der Komponente krebsbedingte morbide Ereignisse dokumentiert. Das IQWiG hat die Patientenrelevanz einzelner Morbiditätsereignisse in dieser Komponente hinterfragt. Dazu haben wir mit der schriftlichen Stellungnahme eine Sensitivitätsanalyse nachgereicht, die zeigt, dass die Auswertung des Endpunktes unter ausschließlicher Berücksichtigung von pathologisch-symptomatischen Frakturen und Rückenmarkskompressionen, bei denen die Patientenrelevanz nicht infrage steht, zum selben Ergebnis kommt.

Daher denken wir, dass auch diese Komponente als Teil des Endpunktes symptomatische Progression für die Nutzenbewertung geeignet ist. Aus unserer Sicht kann der Endpunkt symptomatische Progression, wie er operationalisiert und erhoben wurde, für die Ableitung des Zusatznetzes herangezogen werden. Die Vorteile in diesem Endpunkt sind konsistent zu den anderen Endpunkten in der Morbidität und Lebensqualität. Die Kombination mit Niraparib reduziert das Risiko der symptomatischen Progression um mehr als die Hälfte.

Wie wir in der schriftlichen Stellungnahme begründet haben, ist die Aussagesicherheit der Studie hoch. Der Zusatznutzen im Gesamtüberleben sowie in der Morbidität durch den Endpunkt symptomatische Progression ist aus unserer Sicht beträchtlich. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Sindern, für diese Einführung. Ich frage einmal: Gibt es dazu direkt Fragen von den Bänken oder von der Patientenvertretung? – Dann beginne ich einmal und frage die Kliniker: Im Rahmen der Nutzenbewertung haben wir gesehen, dass im Endpunkt Gesamtüberleben nur für Patienten, die keine vorherige Therapie des mCRPC sowie keine vorherige taxanhaltige Chemotherapie erhalten haben, ein statistisch signifikanter Vorteil festgestellt werden konnte. Patienten mit einer taxanhaltigen Chemotherapie haben keinen Unterschied gezeigt. Wie beurteilen Sie diese Effektmodifikation in Bezug auf den klinischen Versorgungskontext? Gibt es dafür eine Rationale? Wer möchte? – Herr Wöhrmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann vorsichtig anfangen. Grundsätzlich reden wir bei den PARP-Inhibitoren über vier Studien. Wir haben inzwischen vier Studien, bei denen PARP-Inhibitoren in dieser Indikation des mCRPC getestet wurde. Olaparib haben Sie hier schon diskutiert. Jetzt sind wir bei Niraparib. Das Nächste, das mit der Zulassung ansteht, ist Talazoparib. Das wird in Kombination mit Enzalutamid eingesetzt. Die vierte Präparation, die wir haben, ist Rucaparib. Das ist als Monotherapie in der TRITON-3-Studie getestet worden.

Das heißt, wir haben zum einen eine gewisse Plausibilität, dass insgesamt etwas dahinter ist, weil die Effekte alle in derselben Richtung sind. Die Diskussion, die wir fachlich diskutieren, ist zum einen: Ist es sinnvoll, das in Kombination einzusetzen? Wir haben dasselbe schon mit Ihnen bei Olaparib plus Abirateron diskutiert. Hier gibt es eine Fixkombination. Bei Rucaparib wird es später als Monotherapie eingesetzt werden. Das ist der erste Punkt.

Der zweite Punkt ist: Wir reden grundsätzlich über drei Patientenpopulationen in diesen Studien. Wir reden zum einen über die Gruppe der Patienten, die BRCA1/2-Mutationen haben. Das ist das, was wir hier haben und worauf sich die Zulassungen jetzt fokussiert haben. Wir haben eine zweite Gruppe, die in die meisten der Zulassungsstudien eingeschlossen wurde. Das sind die, die insgesamt einen Defekt der homologen DNS-Rekombination haben, sogenannte HRR-Patienten. Da sind bis zu zehn andere genetische Veränderungen gefunden worden. Herr Sindern hat das, glaube ich, ein wenig cursorisch dargestellt. Es ist eine genetische Aberration. Wir können ziemlich genau definieren, um welche es hier prädiktiv für die Therapiesteuerung geht. Es gibt durchaus Diskussionen, ob man die alle in einen Topf werfen darf. Insofern ist es, glaube ich, sinnvoll, hier wirklich über die BRCA1- und BRCA2-Populationen zu reden.

Wir haben uns die Daten mit der Taxanvorbehandlung angeschaut, nach denen Sie gerade gefragt haben. Ich persönlich weiß keine Rationale. Wir hatten das Problem, dass nur 55 Patienten in diese Untergruppe gefallen sind. Das ist interessant, aber statistisch schwierig. Es ist zwar vordefiniert gewesen, deshalb ist die Subgruppe als Interaktion getestet worden, aber es gibt keine eigenen Daten, die mir aus anderen Studien bekannt sind. Deshalb waren wir zurückhaltend, hier eine eigene Subgruppe zu identifizieren. Es ist beobachtungswürdig. Man muss es prospektiv anschauen. Aber hier eine Gruppe zu identifizieren, bei der uns nicht klar ist, welche Rationale es gibt, ist uns schwergefallen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. Herr Grimm hat gerade geschrieben, er hätte die Frage nicht mitbekommen. Ich habe gefragt: Wir sehen, dass es bei den taxanvorbehandelten Patienten keine statistische Signifikanz gibt. Da ist die Frage: Gibt es dafür eine Rationale? Herr Wörmann hat es nach der Herleitung gerade damit beantwortet, dass es schwer zu plausibilisieren wäre, weil Sie das in den Chat geschrieben haben, Herr Professor Grimm. Haben Sie dazu noch eine Anmerkung zu machen, Herr Grimm?

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Ich habe auch keine Rationale.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, dann haben wir alle keine Rationale. – Herr Sievers, GKV-SV, bitte.

**Herr Sievers:** Guten Tag! Ich habe eine Frage bezüglich der Patienten mit einer Taxanvorbehandlung. Der pharmazeutische Unternehmer macht für die Nutzenbewertung einen Zuschnitt der Studienpopulation der MAGNITUDE-Studie und schließt unter anderem alle Patienten ein, die im hormonsensitiven Stadium eine Chemotherapie erhalten haben, unabhängig von Symptomatik oder Krankheitslast. Die Indikation, über die wir hier sprechen, umfasst aber nur Patienten, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist. Unsere Frage ist dahin gehend, ob der Schluss des pharmazeutischen Unternehmers korrekt ist, dass bei allen Patienten mit vorangegangener Chemotherapie im hormonsensitiven Stadium eine Chemotherapie im kastrationsresistenten Stadium nicht mehr klinisch indiziert ist. Aus unserer Sicht wäre hier Cabazitaxel eine zugelassene und evidenzbasierte Therapieoption, sodass dieser Zuschnitt eindeutig zu grob ist. Können Sie das noch einmal einordnen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. Wer möchte von den Klinikern? – Herr Professor Wiedemann, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Wiedemann (AkdÄ):** Es ist sehr komplex, was Herr Wörmann ausgeführt hat. Ich will es etwas einfacher machen. Die Kombination eines PARP-Inhibitors zur DNA-Reparaturhemmung und einem Biosynthese-Inhibitor zu kombinieren plus ein Glucocorticoid ist, wenn man sequenziell vorgeht, beim metastasierten Prostatakarzinom in der Resistenz

des Androgenentzugs sehr sinnvoll. Das kann man nicht immer. Aber wenn man die Patienten sequenziell nacheinander behandelt, wie man es eigentlich soll, ohne gleich ein Zytostatikum, Docetaxel, zu geben, dann scheint sich das zu lohnen. „Scheint“ deshalb, weil wir nicht sicher sind, ob alle Patienten keine Indikation für eine Chemotherapie hatten. Deshalb kann das nur ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen sein.

Bei den Patienten, die vorher mit einem Zytostatikum, mit Docetaxel behandelt wurden, lohnt sich hingegen die Fixtherapie nicht. Diese kluge Kombination, die DNA-Reparatur und die Biosynthese von Androgenen zu unterdrücken plus ein Glucocorticoid, lohnt sich dann, wenn Patienten, die kaum Symptome, entweder keine oder milde, und keine Indikation für eine Chemotherapie haben, die Fixkombination bekommen. Das kann man, glaube ich, aus diesen Daten entnehmen und deshalb ist es wertvoll.

Es gibt andere Teilnehmer in unserer Arbeitsgruppe in der Arzneimittelkommission, die glauben, dass diese Daten nicht relevant sind. Das meinen sie deshalb, weil viele dieser Patienten in der Situation der Resistenz des Androgenentzugs schon moderne Antihormonmittel bekommen haben oder mit Docetaxel vorbehandelt sind. Das kann gut sein, und hier wird Olaparib als Monotherapie empfohlen. Es ist grundsätzlich zu empfehlen, dass die Patienten, die in dieser Situation mit einer Chemotherapie mit Docetaxel vorbehandelt sind, kein Niraparib bekommen sollen, weil das eine beträchtliche Überbehandlung ist, nicht nur in Beziehung der Kosten, sondern auch in Beziehung der unerwünschten Wirkung der Anämie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wiedemann für die AkdÄ. Jetzt Herr Professor Grimm, dann Frau Wortmann für den pU. Herr Professor Grimm, bitte.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Ihre Frage, Herr Sievers, dass ich das richtig verstanden habe, war dahingehend, ob die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht hätte erweitert werden müssen, oder?

**Herr Sievers:** Nein, meine Frage war bezüglich des Patientenzuschnitts, der für die Nutzenbewertung vorgenommen wurde. Es gab zwei Kriterien, nach denen der pU die Patientenpopulation aus der Zulassungsstudie zugeschnitten hat. Ein Kriterium war, dass die Patienten in einem früheren Stadium bereits eine Chemotherapie erhalten haben. Diese Patienten hat er alle in die Studienpopulation der Nutzenbewertung eingeschlossen. Aber das Label, über das wir hier reden, sagt, dass eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist. Kann man wirklich schließen, dass für diese Patienten, die zuvor schon im hormonsensitiven Stadium eine Chemotherapie erhalten haben, nun im kastrationsresistenten keine Chemotherapie mehr indiziert ist, weil da tatsächlich auch das Cabazitaxel noch mit einer Zulassung und Evidenz dahinter existiert, dass man sagen kann, dass für diese Patienten zu einem bestimmten Ausmaß tatsächlich eine Chemotherapie indiziert sein könnte?

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Aber da würden Sie sich außerhalb des Labels befinden, wenn Sie sagen, die sollen jetzt eine Cabazitaxel-Chemotherapie bekommen.

**Herr Sievers:** Genau, das ist die Frage, ob die eigentlich nicht in das Label fallen, ob der Zuschnitt nicht korrekt ist und man wirklich sagen kann, dass für diese Patienten, die in einem früheren Stadium eine Chemotherapie erhalten haben, jetzt im kastrationsresistenten Stadium keine Chemotherapie mehr indiziert sei.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Dass das per se nicht indiziert sei, weiß ich nicht. Aber man muss sagen, es gibt Daten, die klar belegen oder deutlich zeigen, dass Patienten, die im mHSPC eine Docetaxel-Chemotherapie bekommen haben, von einer Folgetherapie oder von einer weiteren Chemotherapie nicht so sehr profitieren werden. Die Zulassungsstudie war im mCRPC für das Cabazitaxel, wenn die Patienten das als Zweitlinientherapie im mCRPC bekommen – in der Regel werden Sie damit nicht mehr so viel herausholen, wenn die das im mHSPC bekommen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Grimm. Jetzt ergänzend Frau Wortmann.

**Frau Wortmann (Janssen-Cilag):** Ich möchte gerne noch einmal den Zuschnitt erklären. Ich glaube, das würde hilfreich sein. Wir haben im Rahmen der Nutzenbewertung gemäß des Anwendungsgebietes nur Patienten berücksichtigt, die nicht für eine Chemotherapie klinisch indiziert sind oder nicht mehr klinisch indiziert sind. Dieser Zuschnitt basiert auf der Definition der EMA unter Berücksichtigung der Leitlinien. Der Zuschnitt wurde im Zulassungsprozess eingereicht und bewertet und ebenfalls in vorherigen Nutzenbewertungen, wie Sie es angesprochen haben, diskutiert. Wir haben in der Stellungnahme noch einmal erklärt, warum wir der Auffassung sind, dass die Patienten nicht mehr für Cabazitaxel geeignet sind. Das basiert auf der Auffassung der EMA. Wir gehen davon aus, dass die das bei der Entscheidung für das Anwendungsgebiet berücksichtigt haben und daher immer noch sagen, dass Patienten, die mit einer vorherigen Chemotherapie behandelt sind, jetzt nicht für eine weitere Chemotherapie direkt als Folgetherapie geeignet sind. Daher haben wir diese Patienten nicht in der Zielpopulation berücksichtigt. Sie wurden auch nicht im relevanten Anwendungsgebiet von Niraparib in der Nutzenbewertung dargestellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Herr Sievers, nehmen Sie es zur Kenntnis oder haben Sie eine Nachfrage?

**Herr Sievers:** Nein, ich nehme es zur Kenntnis. Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. Dann habe ich jetzt Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Danke. Entschuldigen Sie bitte, dass das so chaotisch war. Eben gab es einige technische Probleme, bei uns gab es wieder Ausfälle. – Ich wollte gerne noch einmal auf die relevante Frage für die Gruppe 1 eingehen, die im metastasierten Stadium noch nicht vorbehandelt wurde, diese Aufteilung nach taxanhaltiger Chemotherapie. Herr Wörmann hat kurz dazu gesagt, er kennt keine Rationale und hat auf die relativ geringe Patientenpopulation von 55 Patienten hingewiesen. Aber ich hätte gerne dazu von den anderen noch etwas gehört. Kennen Sie das? Ich meine, das ist nicht der erste PARP-Inhibitor. Kennen Sie das aus anderen Anwendungsgebieten? Die Frage ist, ob es eine Rolle für das Ansprechen spielt, ob die vorher Taxane bekommen haben oder nicht. Fließt das in irgendeiner Art und Weise in Ihre klinische Entscheidungsfindung ein? Das ist eine Frage dazu, weil es für uns sehr wichtig ist. Das nimmt Bezug auf eine Anmerkung der EMA. Deshalb frage ich noch einmal nach. Herr Wörmann meldet sich. Vielleicht will die AkdÄ dazu auch etwas sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. Herr Wörmann, bitte schön. Herr Grimm hat auch gesagt, ihm sei keine Rationale bekannt. Er darf jetzt auch noch einmal antworten und dann die AkdÄ. Herr Wörmann, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Frau Müller, ich muss es etwas komplizierter machen. In den letzten Jahren hat sich in der Therapie erheblich etwas verändert, unter anderem, dass wir Docetaxel inzwischen frühzeitig bei Hochrisikopatienten einsetzen. Dazu gibt es randomisierte Daten, die eine deutlich verbesserte Überlebenszeit haben, wesentliche Daten aus der randomisierten Studie in Frankreich. Das heißt, die Gruppe derjenigen, die potenziell taxanvorbehandelt sind, ist größer und heterogen. Darunter können heute Patienten fallen, die vor fünf Jahren einmal Docetaxel bekommen haben. Das macht es für uns nicht einfacher und übersichtlicher.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Grimm, dann die AkdÄ.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Ihre Frage war konkret, ob das in meine Entscheidungsfindung einfließt. Die Antwort ist: nein. Es gibt unterschiedliche, widersprüchliche Daten aus der Olaparib-Zulassungsstudie PROfound. Je nachdem, ob Sie die ATM-Gen-Mutation mit dazu nehmen oder nicht, sieht das gegensätzlich aus, ob die mehr vor oder nach einer

Chemotherapie von dem PARP-Inhibitor profitieren. Ehrlich gesagt, ich denke, wir sehen uns da sehr kleine Gruppen an, die uns nicht den richtigen oder überhaupt keinen Weg weisen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Grimm. – Herr Professor Wiedemann, Herr Professor Ludwig oder beide? Herr Wiedemann, bitte

**Herr Prof. Dr. Wiedemann (AkdÄ):** Ich bin für den Herrn Vorsitzenden, Herrn Ludwig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ach so. Herr Professor Ludwig, bitte.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Zum einen muss ich fairerweise sagen, dass ich sicherlich nicht den Überblick wie die Vorredner habe. Aber ich sehe es im Prinzip wie Herr Grimm und würde das mit meinen eher bescheidenen Kenntnissen in diesem Gebiet auch so beurteilen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wiedemann.

**Herr Prof. Dr. Wiedemann (AkdÄ):** Ich stimme auch den beiden Vorrednern zu. Es ist in der gegenwärtigen Situation eine sehr kleine Gruppe, in der man wahrscheinlich diese Fixkombination so einsetzen kann, dass ein Nutzen herauskommt, weil es sehr viele Vorbehandlungen gibt, entweder mit Docetaxel oder mit modernen Antihormonmitteln.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wobei ich die Vorredner anders verstanden habe. Ich habe sie so verstanden, dass sie das Nichtzeigen eines signifikanten Effektes bei taxanvorbehandelten Patienten eher als nicht mit einer Rationale verbunden angesehen haben und deshalb potenziell eine mit Taxan vorbehandelte Patientenpopulation für eine Behandlung als infrage gekommen betrachtet haben. Jetzt muss man mir einmal helfen. Ich habe Sie so verstanden, dass Sie keine Ratio bei den mit Taxan Vorbehandelten sehen und sagen, das ist so differenziert, das kann Jahre zurückliegen und es gibt nichts, was für Sie bei der Therapieentscheidung berücksichtigungswert wäre, ob er Taxan bekommen hat oder nicht. Dann gibt es andere Kriterien, die ihre Behandlung leiten. Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich fühle mich von Ihnen richtig verstanden. Vielleicht sollten wir kurz sagen, damit Herr Wiedemann sich nicht schlecht fühlt: Gerade ist die S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom erneuert worden. Sie steht aktuell für die Konsultationsfassung im Netz. Ich bin erster Autor für das metastasierte, kastrationsresistente Prostatakarzinom. Herr Grimm ist einer der Co-Autoren. Wir haben uns in den letzten drei Monaten mit diesen Daten rauf und runter beschäftigt. Das heißt nicht, dass wir besser Bescheid wissen, aber wir wissen in der Tiefe ziemlich Bescheid. Daher kommt unsere gemeinsame Zurückhaltung, hier eine eigene Gruppe zu definieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Jetzt Frau Heymann, bitte.

**Frau Dr. Heymann (Janssen-Cilag):** Es ging um die Frage, ob es in den anderen Studien oder für die anderen PARP-Inhibitoren ähnliche Ergebnisse zu sehen gibt. Man muss ehrlich sagen: Wir zeigen mit der MAGNITUDE-Studie explizit die Population der BRCA-mutierten Patienten auf. Wir zeigen auch explizit die präspezifizierten Subgruppen in der Studie für diese BRCA-Mutation. Unseres Wissens gibt es solche Ergebnisse in den anderen Studien nicht, weil der Anteil der BRCA-Patienten in den anderen Studien nicht so hoch ist, wie bei uns in der MAGNITUDE-Studie. Wir zeigen in unserer Zielpopulation insgesamt 180 BRCA-mutierte Patienten. Die Subgruppe der BRCA-mutierten bzw. Zielpopulation, die nicht mit einer Chemo vorgehandelt sind, beträgt 127 Patienten. Von der Evidenz her ist das, was wir mit der MAGNITUDE-Studie zeigen, mit den anderen Studien nicht vergleichbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Jetzt habe ich noch einmal Herrn Sievers vom GKV-SV.

**Herr Sievers:** Vielen Dank. Ich habe eine Frage an die AkdÄ. In Ihrer Stellungnahme beschreiben Sie, dass ein Großteil der Patienten in Deutschland bereits neue hormonelle Substanzen erhält und Sie daher die Monotherapie mit Olaparib als die evidenzbasierte

Therapieoption in der ersten Linie beim mCRPC sehen. Wie ordnen Sie den Stellenwert der Kombination Olaparib/Abirateron ein? Das ist die eine Frage.

Aus der DGHO-Stellungnahme ging hervor, dass eigentlich als zVT ein Abwägen zwischen Mono- und Kombinationstherapie mit Olaparib die richtigere zweckmäßige Vergleichstherapie wäre. Vielleicht könnten Sie dazu auch noch etwas ausführen. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Sievers. Wer möchte für die AkdÄ? Herr Wiedemann oder Herr Ludwig? Herr Wiedemann, vermute ich.

**Herr Prof. Dr. Wiedemann (AkdÄ):** Die Sache ist einfach zu komplex, um das abschließend zu sagen. Für diese Studie haben wir insgesamt die Meinung gehabt, dass die verbleibende Population, die dafür geeignet ist, mit dieser Fixtherapie einen Vorteil, einen Nutzen zu haben, sehr klein sein wird. Die anderen Fragen kann ich nicht beantworten. Das übersteigt mein Wissen bei Weitem. Das kann ich nicht einschätzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wiedemann. – Nachfrage, Herr Sievers oder Frage an jemand anderen?

**Herr Sievers:** Vielleicht an die DGHO, wie Sie die Einschätzungen bestimmt haben. Sie haben dazu auch Stellung genommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich wiederhole kurz das, was ich am Anfang sagte. Wir haben mit Ihnen in einer fast vergleichbaren Indikation das Olaparib plus Abirateron diskutiert. Wenn wir heute diesen Patienten haben, der in dieser mCRPC-kastationsresistenten Situation ist und die Kriterien, die wir in der Leitlinie definiert haben, erfüllt, dann haben wir jetzt eine Auswahl. Wir können entweder Olaparib plus Abirateron ersetzen oder die Fixkombination. Dafür haben wir keinen Vergleich. Im nächsten halben Jahr werden Sie vermutlich dasselbe noch einmal mitbekommen, wenn Talazoparib plus Enzalutamid auch gegen einen anderen Standard, aber nicht gegen einen PARP-Inhibitor verglichen wird. Das Rucaparib werden Sie voraussichtlich nicht sehen. Die FDA hat es zugelassen, aber bei der EMA ist es nicht zugelassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. Herr Sievers, Nachfrage oder okay?

**Herr Sievers:** Ja, im Endeffekt nehme ich es so Kenntnis.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. Dann habe ich jetzt Frau Johner vom IQWiG.

**Frau Johner:** Ich würde gerne noch einmal auf den Endpunkt der symptomatischen Progression zurückkommen, sofern zu den anderen Themenkomplexen keine Fragen mehr sind. Für diesen Endpunkt ist uns immer noch nicht klar, was Sie eigentlich erfasst haben. Haben Sie damit das symptomatische Ereignis erfasst, das aus unserer Sicht relevant wäre, oder nicht eher die nachfolgende Therapie? Wir haben uns dazu den elektronischen Erfassungsbogen noch einmal genau angeschaut. Hier wird bei den Fragen zu diesem Endpunkt maßgeblich auf die Intervention abgestellt und nicht auf die Symptomatik. Der Prüfarzt hatte aber die Möglichkeit, anzugeben, ob das symptomatische Progressionsereignis mit einem unerwünschten Ereignis assoziiert war. Aus Ihren Stellungnahmen geht nun hervor, dass hier 34 unerwünschte Ereignisse dokumentiert wurden.

Uns stellt sich die Frage, wie das zu den 110 Einzelereignissen passt, die von den Prüfarzten als symptomatisches Progressionsereignis dokumentiert wurden. Das ist etwas, was in der SPARTAN-Studie – die Studie, auf die Sie in Ihren Stellungnahmen referenziert und die Sie gerade in Ihrem Eingangsstatement erwähnt haben, und in der der Endpunkt ebenfalls erhoben wurde – anders gemacht wurde. In dieser Studie wurde jedes symptomatische Progressionsereignis, zumindest solange die Patienten unter Therapie waren, mit einem UE



verknüpft. Können Sie erklären, warum in der hier zu bewertenden Studie MAGNITUDE so viele von den symptomatischen Progressionsereignissen nicht mit einem UE verknüpft waren?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Dazu hat sich Frau Heymann gemeldet. Bitte schön, Frau Heymann vom pharmazeutischen Unternehmer.

**Frau Dr. Heymann (Janssen-Cilag):** Der Endpunkt wurde so erhoben, wie Sie es erklärt haben. Der Arzt stellt zunächst das symptomatische Progressionsereignis fest. Dann hatte der Arzt die Möglichkeit, im E-CRF auszuwählen, in welche Kategorie dieses symptomatische Progressionsereignis gefallen ist, und er konnte anschließend noch das symptomatische Progressionsereignis mit einem unerwünschten Ereignis verlinken. Diese Verlinkung erfolgte bei den symptomatischen Progressionsereignissen, die während der Therapie, also vor End-of-Treatment aufgetreten sind, zu einem relativ hohen Anteil. Es war nicht zwangsläufig so, dass es immer verlinkt werden musste. Da wir aber sehen, dass ein großer Anteil der symptomatischen Progressionsereignisse nach End-of-Treatment stattgefunden hat und laut Studienprotokoll die Erfassung der unerwünschten Ereignisse 30 Tage nach End-of-Treatment beendet worden ist, gibt es für diese Ereignisse, die später stattgefunden haben, keine Verlinkung mehr für die unerwünschten Ereignisse.

Unabhängig davon ist die Feststellung des Arztes, dass es sich um eine symptomatische Progression handelt, der ausschlaggebende Punkt für diesen Endpunkt. Da in beiden Studienarmen die Erhebung des Endpunktes verblindet und identisch erfolgte, ist auch die Auswertung für den Endpunkt so zu sehen, dass es zu keiner Verzerrung des relativen Effektes gekommen sein kann. Vor dem Hintergrund halten wir den Endpunkt für einen sehr robusten Endpunkt, der den Vorteil für die Intervention aufzeigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Heymann, für diese Erläuterung. Herr Professor Grimm hat sich dazu gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Da das aus der Stellungnahme stammt, kenne ich diese Analyse nicht. Aber nach meinem Verständnis: Wir reden hier von mCRPC-Patienten. Wenn die einen symptomatischen Progress haben, sind das in der Regel Knochenschmerzen. Das würde von daher nicht zwingend mit einem adverse Event verknüpft werden können, nehme ich an. Das müsste Janssen-Cilag beantworten, ob das so ist, aber das wäre jedenfalls mein Verständnis.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Heymann, können Sie dazu noch etwas sagen? Sonst würde ich Frau Johner und dann Frau Müller das Wort geben.

**Frau Dr. Heymann (Janssen-Cilag):** Ganz kurz: Tatsächlich setzt sich der Endpunkt symptomatische Progression aus mehreren Komponenten zusammen. Eine Komponente ist zum Beispiel der Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen. Hier ist Schmerz mit drin, aber wir haben auch zum Beispiel die Komponente Radiotherapie, eine Strahlentherapie. Die wird auch durch die Krebschmerzen getriggert und ausgelöst, sodass die Konsequenz aufgrund dieser Krebschmerzen resultiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Jetzt habe ich Frau Johner vom IQWiG und dann Frau Müller von der KBV.

**Frau Johner:** Vielleicht eine kurze Anmerkung zu den Krebschmerzen: Ich habe gerade noch einmal in die Auflistung der unerwünschten Ereignisse, die dokumentiert wurden, hineingeschaut. Darin taucht genau dieses Ereignis als unerwünschtes Ereignis auf. Dort sind auch Krebschmerzen dokumentiert. – Ich habe eine Frage an Frau Heymann: Sie haben erwähnt, dass der Großteil der symptomatischen Progressionsereignisse erst nach Ende der Therapie aufgetreten ist und dann dokumentiert wurde. In dem Zusammenhang habe ich eine Frage zur Verblindung. Inwieweit waren die Ärzte zu diesem Zeitpunkt tatsächlich noch verblindet? Das ist ein Grund oder eine Möglichkeit für die Entblindung, die Entscheidung für die neue, nachfolgende Therapie zu treffen. Das ist eine Frage an Sie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Heymann.

**Frau Dr. Heymann (Janssen-Cilag):** Die Verblindung konnte von den Studienärzten beim Sponsor angefragt werden, wenn es darum ging, eine neue Krebstherapie für den Patienten auszuwählen. Das ist bei acht Patienten im Interventions- und bei 16 Patienten im Kontrollarm passiert. Ansonsten ist es wie in jeder anderen Studie auch, wenn die Patienten End-of-Treatment sind, werden sie irgendwann entblindet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Frau Johner, okay. Oder Nachfrage?

**Frau Johner:** Das nehme ich so mit. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke. Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung, danach Herr Sievers, GKV-SV.

**Frau Dr. Müller:** Ich wollte auf das Thema mit der Frage zum symptomatischen Progress eingehen. Das ist ein wichtiger Punkt. Herr Grimm, wenn ich das richtig verstanden habe, geht es darum, dass das IQWiG gerne möchte, dass Safety-Ereignisse langfristig erfasst werden. Hier in der Studie wurden UE, wenn ich das richtig verstanden habe, diese üblichen 30 Tage nach Therapieende erfasst. Das ist der Punkt, der den Unterschied ausmacht. Aber bitte korrigieren Sie mich vonseiten des pU, wenn ich das falsch verstanden habe. Der Unterschied, dass nur der kleinere Teil der symptomatischen Progresses gleichzeitig auch bei den UE wegen Schmerzen, Knochenschmerzen auftaucht, hängt, wenn ich den pU richtig verstanden habe, damit zusammen, dass sie nur als UE erfasst wurden, sofern sie früh nach der Therapie auftraten. Die Entblindung, die Sie angesprochen haben, Frau Johner, würde für die UE-Erfassung genauso gelten. Wenn die länger als über die 30 Tage hinaus erfasst würden, ist es vielleicht noch etwas kritischer als bei Schmerzen, denke ich mir. Aber bitte korrigieren Sie mich, wenn ich das falsch verstanden habe. Ich habe es so verstanden, dass ein Großteil der Ereignisse nach 30 Tagen nach Therapieende auftrat und dass die Patienten zu dem Zeitpunkt ohnehin in der Regel schon entblindet waren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wer macht das für den pU? – Frau Heymann, bitte.

**Frau Dr. Heymann (Janssen-Cilag):** Ungefähr 45 Prozent der Ereignisse nach Therapieende sind in den Symptomatischen Progress eingegangen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** 45 Prozent potenziell entblindet, aber das ist ohnehin so, wenn man die Ereignisse in Studien länger erfasst.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Sievers und Herr Bartmann. Herr Sievers, bitte.

**Herr Sievers:** Danke schön. Ich habe eine Frage an die Kliniker bezüglich der Vortherapie im hormonsensitiven Stadium. Können Sie Zahlen nennen, wie viele Patienten bereits Taxanvorbehandlungen im hormonsensitiven und/oder eine Hormontherapie mit einer neuen hormonellen Substanz bekommen? Was ist in Deutschland der Standard, wie viele vortherapiert ins kastrationsresistente Stadium fortschreiten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Grimm.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Das ist schwierig zu sagen. Wir haben jetzt in der Leitlinie eine starke Empfehlung für die Dreifachtherapie aus Darolutamid, Docetaxel und ADT bekommen. Als diese Therapie kam und die Experten sagen sollten, wie viel Prozent der Patienten das bekommen werden, hat man Zahlen von fünf bis zehn Prozent gehört, wobei, glaube ich, zu dem Zeitpunkt noch unter fünf Prozent eine Chemotherapie im hormonsensitiven Stadium bekommen haben. Mittlerweile geht die Einschätzung, glaube ich, etwas höher. Die liegt größenordnungsmäßig bei 20 Prozent. Ich kann es schwer sagen. Wir selber führen eine Studie mit der Dreifachtherapie durch und können sagen, dass die außerordentlich gut rekrutiert. Wir haben in 30 laufenden Prüfzentren in den letzten zehn Monaten über 100 Patienten

rekrutiert. Diese Dreifachtherapie mit Docetaxel hat offensichtlich doch eine ganz gute Akzeptanz. Aber präzise Zahlen werden Sie, fürchte ich, nicht finden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Grimm. Kann sonst jemand mit Schätzungen, Mutmaßungen, Hoffnungen, Erwartungen beitragen? – Das sehe ich nicht. Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Auch wenn Sie uns drängeln, ich glaube, mehr als das, was Herr Grimm sagt, können wir aus zwei Gründen nicht sagen. Das eine ist, weil sich gerade der Standard ändert und wir noch nicht wissen, wie die Akzeptanz ist, und wie die Gruppe der Ärztinnen und Ärzte, die sich das trauen, größer geworden ist. Der zweite Punkt ist trotzdem zu berücksichtigen. Wir haben ein altes Patientenkollektiv. Wir haben gerade in diesem Stadium ein hohes medianes Alter, und das wird immer höher, wenn die Vortherapien so wirksam sind. Das heißt, das sind zwei Trends, die gegeneinander laufen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Herr Sievers.

**Herr Sievers:** Ich habe eine Nachfrage. Ist es eigentlich Standard, dass im hormonsensitiven Stadium entweder Taxane oder eine neue hormonelle Substanz gegeben werden? Also kann man doch davon ausgehen, dass der Großteil eines von beiden irgendwie im hormonsensitiven Stadium bekommen haben wird. Oder liege ich da falsch?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Grimm.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Das war bis vor kurzem so. Da war die Chemohormontherapie eine Option und die neuen Hormonpräparate eine andere. Die neuen Hormonpräparate haben, weil sie das bessere Tox-Profil haben, einen immer größeren Anteil eingenommen. Ich habe gesagt: Es kursierten Schätzungen, dass unter fünf Prozent eine Chemohormontherapie bekommen haben. Jetzt haben wir die Neuzulassung der Dreifachtherapie bekommen. Aus der Leitlinie ist die reine Chemohormontherapie herausgenommen. Die spielt praktisch keine Rolle mehr, sondern es spielt nur noch die Dreifachtherapie eine Rolle. Wie groß deren Anteil ist, kann man im Moment nicht abschätzen, weil sich das mit der Neuzulassung – wann ist die gewesen? Am 1. März letzten Jahres. – gewandelt hat.

Ich kann aufgrund der Studienrekrutierung, die wir sehen, sagen, die ist außerordentlich hoch. Wenn das so eine geringe Akzeptanz hätte, könnte das nicht so hoch sein. Ich denke, dass der Anteil wahrscheinlich hinterher schon 20 Prozent, vielleicht 30 Prozent betragen wird – unter Berücksichtigung dessen, was Herr Wörmann gesagt hat, dass viele Patienten alt sind und von der Dreifachtherapie wahrscheinlich nicht profitieren können, weil die Lebenserwartung nicht ausreichend lang ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Grimm. – Herr Sievers, Ich glaube, es ist plausibel.

**Herr Sievers:** Ja. Es geht auch darum, wie viele die reine Hormontherapie im hormonsensitiven Stadium bekommen. Es geht mir nicht ausschließlich darum, dass Sie schätzen, wie viele diese Dreifachkombination bekommen. Liege ich richtig, dass sie, wenn sie für die Dreifachkombination aufgrund des hohen Alters zukünftig nicht infrage kommen, dann in Deutschland regelhaft für eine Hormontherapie infrage kommen und diese laut Leitlinie auch gegeben werden müsste? – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Grimm.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Ja, die müssten eigentlich alle ein neues Hormonpräparat und eine ADT bekommen, sprich: die anderen 70 bis 80 Prozent. So sieht es die Leitlinie vor. Ob das in der Peripherie so umgesetzt wird, weiß niemand genau.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, Danke schön. – Herr Sievers?

**Herr Sievers:** Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Jetzt habe ich Herrn Bartmann, KBV.

**Herr Dr. Bartmann:** Guten Tag! Ich habe eine Frage an den Hersteller, nicht zur Vortherapie, sondern zu der Folgetherapie. Können Sie sagen, wie hoch der Anteil der Patienten ist, die in der Kontrollgruppe in der weiteren Beobachtung Olaparib erhalten haben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wer kann dazu vom pU etwas sagen? – Frau Wortmann, bitte.

**Frau Wortmann (Janssen-Cilag):** Es haben insgesamt 23 Patienten, das entspricht 26 Prozent, eine Folgetherapie mit Olaparib bekommen. Das haben wir erwartet. Das entspricht auch dem deutschen Versorgungskontext.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Herr Bartmann, Nachfrage oder okay?

**Herr Dr. Bartmann:** Das wollte ich wissen. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. Dann habe ich jetzt Frau Johner vom IQWiG, die sich noch einmal gemeldet hat.

**Frau Johner:** Ich habe eine kurze Frage zu dem Endpunkt symptomatische Progression. Sie haben uns Sensitivitätsanalysen zu diesem Endpunkt inklusive der Subgruppenergebnisse vorgelegt. Hier fehlen uns noch die Interaktions-p-Werte. Inwieweit haben sich hier signifikante Interaktionen für die relevanten Merkmale gezeigt? Das wären in diesem Fall Alter und vorherige Chemotherapie und dazu die Frage, ob Sie uns diese Angaben noch vorlegen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wer kann dazu vom pU etwas sagen? Haben Sie die? Können Sie die bis Freitag noch irgendwie aktivieren? – Frau Heymann, bitte.

**Frau Dr. Heymann (Janssen-Cilag):** Wir haben diese Daten vorliegen und können sie entsprechend nachreichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Sievers.

**Herr Sievers:** Ich habe noch eine Nachfrage zu den Folgetherapien mit Olaparib. Es wurde gerade gesagt, dass diese 26 Prozent dem deutschen Versorgungsstandard entsprechen. Aus der S3-Leitlinie gibt es besonders für diese BRCA-Mutierten eine klare Empfehlung, dass die eine Monotherapie nach NHA mit Olaparib erhalten sollten. Ich möchte um eine Einschätzung bitten, ob diese Größenordnung von 26 Prozent bei den Folgetherapien tatsächlich dem deutschen Versorgungsstandard entspricht oder ob man nicht aufgrund dieser deutlichen Empfehlung und der guten Wirksamkeit der PARP-Inhibitoren bei BRCA-mutierten Patienten einen höheren Anteil erwarten müsste.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir reden nicht allein über den deutschen Versorgungskontext. Die Studie wurde nicht in Deutschland alleine durchgeführt und sie ist etwas länger her. Ich glaube, der kritische Punkt in Deutschland, den wir im Rahmen dieser Leitlinien-Diskussion aufgetan haben, war vor allem, dass die Diagnostik wirklich läuft, dass die Patienten frühzeitig sowohl auf BRCA1-Mutation als auch auf HRR-Rekombinationsmutationen getestet werden. Wir haben den Eindruck, dass das deutlich zugenommen hat. Aber ich muss zugeben, dass ich keine Zahlen dazu weiß.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Weiß sonst jemand Zahlen? – Nein. Ich sehe überall Kopfschütteln. – Herr Sievers.

**Herr Sievers:** Würden Sie rein auf den deutschen Versorgungskontext bezogen einschätzen oder entspricht das Ihrer Erfahrung, dass in den Folgetherapien etwa noch 26 Prozent für diese Monotherapie infrage kommen? Oder welche Gründe sprechen dagegen, dass die Patienten für diese Monotherapie mit Olaparib nicht mehr infrage kommen? Vielleicht können Sie dazu noch etwas ausführen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Der Versuch, uns auf Glatteis zu führen, allein ist nicht strafbar, aber in meinem Fall jetzt nicht hilfreich. – Ich glaube, wir haben die Zahlen nicht, und es fällt uns schwer, das zu beantworten, weil es entscheidungsrelevant für Sie ist. Ich glaube, wir haben die Zahlen nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, das ist klar. Herr Sievers, Sie haben es zweimal versucht.

**Herr Sievers:** Genau, es war ein Versuch. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Gibt es weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Herr Sindern, Sie dürfen zusammenfassen, wenn Sie möchten.

**Herr Sindern (Janssen-Cilag):** Ich möchte sehr gerne. – Wir hatten in der Anhörung viele Punkte, auf die ich gerne im Einzelnen eingehen bzw. die ich zusammenfassen möchte. Ich glaube, die Studie MAGNITUDE ist insgesamt eine sehr hochwertige Studie, die wir für die Nutzenwertung entsprechend aufbereitet haben. Das heißt, wir haben einen Zuschnitt vorgenommen, um speziell die Fragestellung für die Nutzenwertung herauszuarbeiten. Für die Zuschnittskriterien haben wir uns vor allen Dingen an den Kriterien und der Auffassung der EMA und der Diskussion klinischer Experten sowie dem früheren Olaparib-Nutzenwertungsverfahren orientiert, wonach Patienten mit vorheriger Chemotherapie für eine Chemotherapie nicht mehr klinisch indiziert sind. Das war für uns ganz wichtig, weshalb der Zuschnitt, wie wir ihn vorgenommen haben, richtig ist.

Ein wichtiger Punkt bei der Studie ist, dass wir eine prospektive Testung auf die Treibermutationen vorgenommen haben. Das war Voraussetzung für zwei Dinge: zum einen, dass in der Studie für die Patienten die Entscheidung getroffen werden konnte, ob Olaparib als Folgetherapie infrage kommt, wenn denn überhaupt Olaparib infrage kommt, oder der Behandlungsdruck vielleicht auch eine andere Therapie erfordert. Hier haben 26 Prozent der Patienten eine Olaparib-Therapie bekommen.

Diese Testung war auch dafür wichtig, dass wir für das Nutzendossier bereits eine BRCA-Population und die entsprechenden Subgruppen dafür vorgelegt haben, weshalb wir hier intensiv über das Thema Effektmodifikation gesprochen haben. Die statistische Auswertung hat gezeigt, dass eine signifikante Interaktion vorliegt und in der Subgruppe der Patienten mit vorheriger Chemotherapie kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zu sehen ist. Es ist plausibel, anzunehmen, dass es sich hierbei um schwerer erkrankte Patienten handelt, weshalb durchaus ein biologischer Unterschied zwischen den Patienten in den Subgruppen besteht. Aber warum ein relativer Effekt einer Kombination aus einem PARP-Inhibitor und einer neuen hormonellen Therapie bei diesem Patienten geringer sein sollte, geht daraus nicht hervor. Insofern ist es plausibel zu sagen, die biologische Rationale dafür ist nicht bekannt. Man kann klar sagen, dass die Daten zeigen, dass mit hoher Sicherheit davon auszugehen ist, dass bei Patienten ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie das Risiko zu versterben um mehr als die Hälfte sinkt. Auch das Hazard Ratio für den Endpunkt symptomatische Progression liegt unter 0,5. Insgesamt ergibt sich in der gesamten Zielpopulation ein signifikanter Überlebensvorteil mit einem Hazard Ratio von 0,62. Der Vorteil im Gesamtüberleben ist konsistent zu den anderen Endpunkten, weshalb aus unserer Sicht ein beträchtlicher Zusatznutzen besteht. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Sindern, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an unsere Kliniker, die beiden Vertreter der DGHO und Urologen und die beiden Vertreter der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Wir werden das zu diskutieren und zu werten haben, was heute besprochen worden ist. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich bedanke mich bei Ihnen, wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 15:17 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2023-B-220-z Niraparib/Abirateronacetat**

Stand: Oktober 2023

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Niraparib/Abirateronacetat

[zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC)]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Strahlentherapie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Olaparib (Kombinationstherapie), Beschluss vom 06.07.2023
- (177Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan, Beschluss vom 06.07.2023
- Olaparib (Monotherapie), Beschluss vom 03.06.2021
- Radium-223-dichlorid, Beschluss vom 17.10.2019
- Enzalutamid, Beschluss vom 18.06.2015
- Sipuleucel-T, Beschluss vom 19.03.2015 (EU-Zulassung zurückgezogen)
- Radium-223-dichlorid, Beschluss vom 19.06.2014
- Enzalutamid, Beschluss vom 20.02.2014
- Abirateronacetat, Beschluss vom 04.07.2013
- Abirateronacetat, Beschluss vom 29.03.2012

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche



## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Niraparib/Abirateronacetat L01XK Akeega	<u>Anwendungsgebiet laut Zulassung vom 19.4.2023:</u> Akeega wird angewendet mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.
<b>Antiandrogene</b>	
Bicalutamid L02BB03 generisch	Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms in Kombination mit einer LHRH-(Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon)-Analogon-Therapie oder einer operativen Kastration.
Cyproteronacetat G03HA01 generisch	Zur palliativen Therapie des metastasierenden oder lokal fortgeschrittenen, inoperablen Prostatakarzinoms, <ul style="list-style-type: none"> <li>- wenn sich die Behandlung mit LHRH-Analoga oder der operative Eingriff als unzureichend erwiesen haben, kontraindiziert sind oder der oralen Therapie der Vorzug gegeben wird,</li> <li>- initial zur Verhinderung von unerwünschten Folgeerscheinungen und Komplikationen, die zu Beginn einer Behandlung mit LHRH-Agonisten durch den anfänglichen Anstieg des Serum -Testosteron hervorgerufen werden können</li> <li>- zur Behandlung von Hitzewallungen, die unter der Behandlung mit LHRH-Agonisten oder nach Hodenentfernung auftreten.</li> </ul>
Flutamid L02BB01 generisch	Zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine Suppression der Testosteronwirkungen indiziert ist. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Initialtherapie in Kombination mit einem LH-RH-Analogon oder in Verbindung mit Orchiektomie (komplette Androgenblockade) sowie bei Patienten, die bereits mit einem LH-RH-Analogon behandelt werden bzw. bei denen bereits eine chirurgische Ablatio testis erfolgt ist.</li> <li>- Zur Behandlung von Patienten, die auf andere endokrine Therapieformen nicht ansprechen oder für die eine andere endokrine Therapie nicht verträglich, aber notwendigerweise indiziert ist.</li> </ul>
<b>GnRH-Analoga</b>	

Degarelix L02BX02 Firmagon	Firmagon ist ein Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH)-Antagonist zur Behandlung von erwachsenen männlichen Patienten mit fortgeschrittenem hormonabhängigen Prostatakarzinom.
Buserelin L02AE01 z.B. Profact	Profact Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen hormonempfindlichen Prostatakarzinoms. Profact Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat ist jedoch nicht angezeigt nach beidseitiger Orchiektomie, da es in diesem Fall zu keiner weiteren Absenkung des Testosteronspiegels kommt.
Goserelin L02AE03 z.B. Zoladex	Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist.
Leuprorelin L02AE02 generisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Zur Behandlung des fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms.</li> <li>- Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, hormonabhängigen Prostatakarzinoms; begleitend zur und nach der Strahlentherapie.</li> <li>- Zur Behandlung des lokalisierten hormonabhängigen Prostatakarzinoms bei Patienten des mittleren und Hoch-Risikoprofils in Kombination mit der Strahlentherapie.</li> </ul>
Triptorelin L01AA06 generisch	ist indiziert zur Behandlung des <ul style="list-style-type: none"> <li>- lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden, hormonabhängigen Prostatakarzinoms.</li> <li>- lokal fortgeschrittenen, hormonabhängigen Prostatakarzinoms; begleitend zur und nach der Strahlentherapie.</li> </ul>
<b>Neuartige Hormontherapeutika</b>	
Enzalutamid L02BB04 Xtandi	Xtandi ist angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> <li>- zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist</li> <li>- zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet.</li> <li>- [...]</li> </ul>
Abirateronacetat L02BX03 generisch	Zytiga ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon: <ul style="list-style-type: none"> <li>- zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zur Behandlung des mCRPC bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist.</li> <li>- [...]</li> </ul>
<b>Sonstige</b>	
Radium-223-dichlorid V10XX03 Xofigo	Xofigo wird als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analogon (LHRH: Luteinisierendes-Hormon-freisetzendes Hormon) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen angewendet, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet, oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist.
Olaparib L01XX46 Lynparza	<p><u>Prostatakarzinom</u></p> <p>Lynparza wird angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist.</li> <li>- in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</li> </ul>
(177Lu)Lutetiumvopitridtraxetan V10XX05 Pluvicto	Pluvicto wird in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT) mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-(AR-)Signalwegs angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit progredientem Prostata-spezifischen-Membranantigen-(PSMA-)positiven, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	2
1 Indikation.....	3
2 Systematische Recherche.....	3
3 Ergebnisse.....	4
3.1 Cochrane Reviews.....	4
3.2 Systematische Reviews.....	4
3.3 Leitlinien.....	33
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	79
Referenzen .....	82

## Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC).

*Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.*

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Prostatakarzinom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 04.08.2022 durchgeführt, die folgende am 17.04.2023. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe verwendeter Suchfilter und durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse dargestellt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 2354 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf wurden insgesamt 19 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine Cochrane Reviews identifiziert werden.

### 3.2 Systematische Reviews

---

#### **Ternov K et al., 2021 [15].**

Quality of life in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with enzalutamide or abiraterone: a systematic review and meta-analysis

#### **Fragestellung**

The aim was to compare patient-reported health-related quality of life (HRQoL) in men treated with enzalutamide vs. abiraterone acetate plus prednisone (AAP) for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC).

#### **Methodik**

##### Population:

- men treated with first-line mCRPC

##### Intervention/Komparator:

- enzalutamide or AAP

##### Endpunkte:

- HRQoL, short-term (12 weeks) measured by the Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate total score (FACT-P)

##### Recherche/Suchzeitraum:

- The literature was systematically searched 10 June 2020

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions for randomised clinical trials

#### **Ergebnisse**

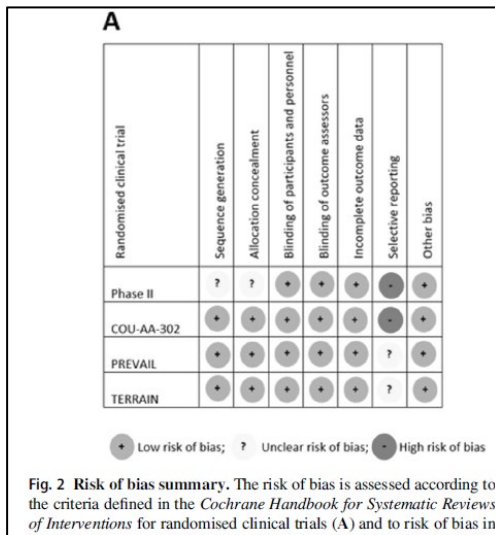
##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 17 publications from 8 studies fulfilled the eligibility criteria
- Of the eight studies included in this systematic review, four were RCTs and four were observational studies.
- One of the RCTs directly compared enzalutamide with AAP

## Charakteristika der Population:

Studies	Study design	Primary endpoint	Used questionnaires for PRO	PRO follow-up time	Patients in each treatment group	Included publications/trial	Support/funding	Predefined PRO endpoints
COU-AA-302	RCT, phase III trial of AAP vs. PP	Overall and radiographic progression-free survival	HRQoL measured by FACT-P and pain measured by BPI-SF.	52 weeks	AAP 546 PP 542	4	Sponsor: Janssen	None
PREVAIL	RCT, phase III trial of enzalutamide vs. placebo	Overall and radiographic progression-free survival	HRQoL measured by FACT-P and EQ-5D. Pain measured by BPI-SF.	61 weeks for HRQoL. 25 weeks for pain.	Enzalutamide 872 Placebo 846	4	Sponsor: Pfizer in collaboration with Astellas	None
TERRAIN	RCT, phase VI trial of enzalutamide vs. bicalutamide	Progression-free survival <sup>a</sup>	HRQoL measured by FACT-P and EQ-5D. Pain measured by BPI-SF.	61 weeks	Enzalutamide 184 Bicalutamide 191	3	Sponsor: Astellas in collaboration with Pfizer	None
Phase II	RCT, phase II trial of enzalutamide vs. AAP	PSA response rate after PSA progression on first-line therapy when crossed over to second-line therapy with the opposite agent	HRQoL measured by FACT-P. Depression measured by PHQ-9. Cognitive function measured by MoCA test.	24 weeks for HRQoL and depression. 12 weeks for cognitive function.	Enzalutamide 101 AAP 101	1	Sponsor: British Columbia Cancer Agency Funding: Grant-in-aid from Janssen and Astellas, and grants from Prostate Cancer Canada.	None

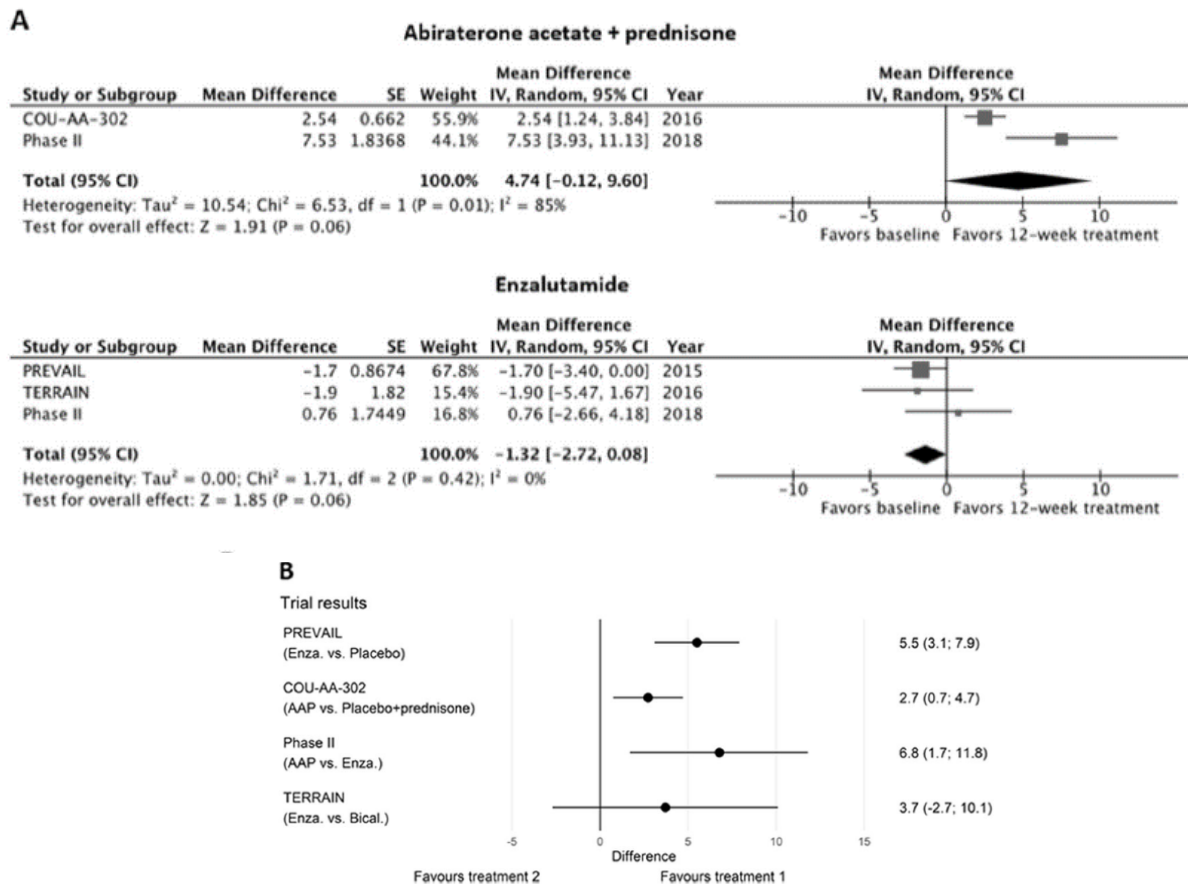
## Qualität der Studien:



## Studienergebnisse:

- Short-term health-related quality of life and metaanalyses
  - The pooled change in the FACT-P total score was -1.3 points [95% CI -2.7; 0.1] after enzalutamide. The heterogeneity ( $I^2 = 0\%$ ,  $p$  value = 0.42) was low in this meta-analysis, as the included results (from PREVAIL, Phase II and TERRAIN) all showed no change or a minor reduction in HRQoL.
  - The pooled change was 4.7 points [-0.1; 9.6] after AAP, with high heterogeneity ( $I^2 = 85\%$ ,  $p$  value = 0.01). The results from both COU-AA 302 and Phase II showed improved HRQoL after AAP, but with a large difference in the effect size and no overlap of the 95% CI (Fig. 3A)





**Fig. 3 Changed short-term health-related quality of life.** Changed short-term health-related quality of life (HRQoL) is defined as the change in the Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) total score from baseline to 12-week follow-up. The considered minimal clinically important difference in FACT-P total score is 6 points on a group level. Higher FACT-P total scores indicate better HRQoL. **A** The within-subject change in short-term HRQoL are analysed for AAP and enzalutamide in separate meta-analyses with random effects, comparing the FACT-P total score at baseline with the

FACT-P total score at 12 weeks. **B** The difference in changed short-term HRQoL against comparator are shown for each included randomised clinical trial. The mean treatment differences (with 95% confidence intervals in brackets) between active treatment versus placebo groups and head-to-head comparisons are reported. The firstly mentioned treatment group for each trial is "treatment 1" and the secondly mentioned treatment group for each trial is "treatment 2". AAP, abiraterone acetate plus prednisone; Bical. bicalutamide; Enza. enzalutamide.

**Table 4 Evidence grading of the meta-analyses.**

Certainty assessment									
Meta-analysis HRQoL	No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Certainty	Importance
12-week change after treatment with AAP	2	Randomised trial	Serious	Serious	Not serious	Serious	None	+ Very low	6 – important
12-week change after treatment with enzalutamide	3	Randomised trial	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	++++ High	6 – important

### Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, AAP seems to be associated with better short-term HRQoL than enzalutamide. This difference is not apparent at longer follow-up, but the long-term studies had serious risks of bias. Despite the limited evidence, AAP could also be associated with better HRQoL in men older than 75 years and with less symptoms of patient reported depression, cognitive decline and fatigue than enzalutamide.

- The meta-analysis on short-term changes in HRQoL after AAP was limited by the high heterogeneity caused by the differences in small or large improvements in HRQoL.

### *Kommentare zum Review*

*Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:*

- Kretschmer et al., 2021 [5].; A recent systematic review reported on HRQoL in patients treated with the available androgen axis targeting agents (enzalutamide, AAP, darolutamide and apalutamide) for these earlier stages of the disease. The overall finding was that active treatment was associated increased time to HRQoL decline or preservation of HRQoL compared with placebo. No formal comparison between the active treatments were made.

---

### **Wei Z et al., 2021 [18].**

Efficacy and Safety of Abiraterone Acetate and Enzalutamide for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis

#### **Fragestellung**

A meta-analysis was conducted to compare the efficacy and safety of abiraterone acetate and enzalutamide in patients with mCRPC.

#### **Methodik**

##### Population:

- mCRPC

##### Intervention:

- abiraterone or enzalutamide

##### Komparator:

- placebo

##### Endpunkte:

- The primary outcome was overall survival (OS), and the secondary outcomes were radiographic progression-free survival (rPFS), time to prostatespecific antigen development (TTPP) and serious adverse events (sAEs).

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Cochrane Library, EMBASE, and ClinicalTrials.gov from the date of database inception to December 31, 2020.

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias assessment tool

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- The study included 4 clinical trials, all of which were published in English and administered a placebo to the control group. All were phase III, double-blind, randomized controlled trials.

### Charakteristika der Population:

**TABLE 1** | Characteristics of the eligible studies.

Study	Years	NCT Number	Phase	Line	Masking	OS follow-up	Patients	Treatment (N)	Control (N)	Median Age (SD)	region
Karim Fazzi 2012	2008-2014	00638690	3	2	Quadruple	Up to 60 months	1187	abiraterone + prednisone (797)	prednisone + placebo (390)	69 (8.46)	multicenter
Kurtr Miller 2017	2009-2018	00887198	3	1	Quadruple	Up to 61 months	1088	abiraterone + prednisone (546)	prednisone + placebo (542)	70.3 (8.76)	multicenter
Andrew J 2020	2009-2018	00974311	3	2	Triple	up to 101 months	1199	Enzalutamide (800)	placebo (399)	68.7 (8.11)	multicenter
Nancy Devlin 2017	2010-2020	01212991	3	1	Triple	up to 3 years	1717	Enzalutamide (872)	placebo (845)	71.3 (8.47)	multicenter

### Qualität der Studien:

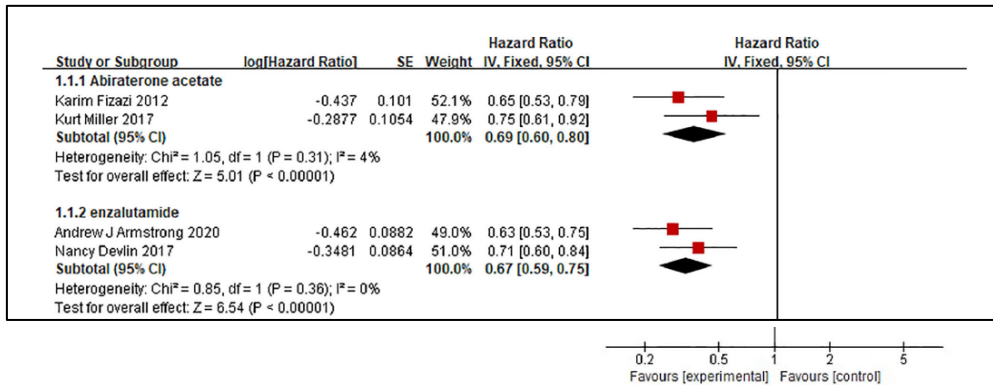
- All four trials were conducted with blinding of the participants, investigators, and outcome assessors. Data for each of the major outcome indicators were reported. Although random assignment was performed, the methods were not described in detail



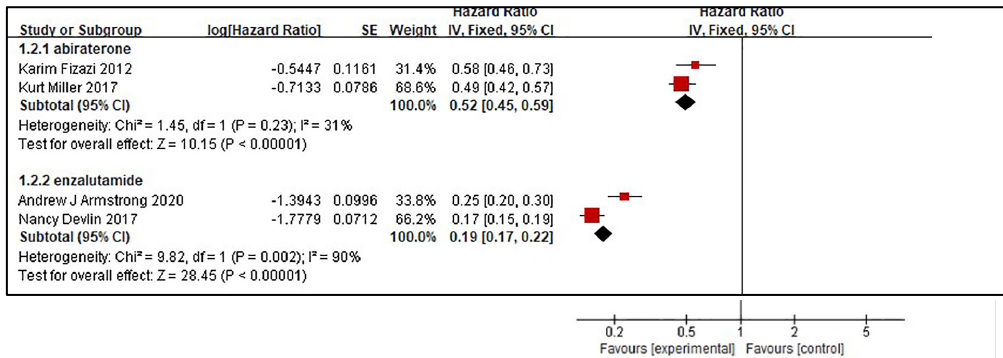
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Andrew J Armstrong 2020	?	+	+	+	+	+	+
Karim Fizazi 2012	?	?	+	+	+	+	+
Kurt Miller 2017	?	+	+	?	+	+	+
Nancy Devlin 2017	?	+	+	?	+	+	+

## Studienergebnisse:

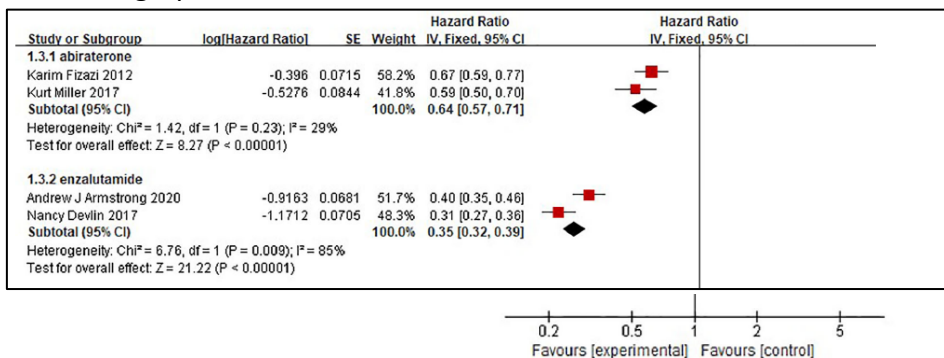
- OS:



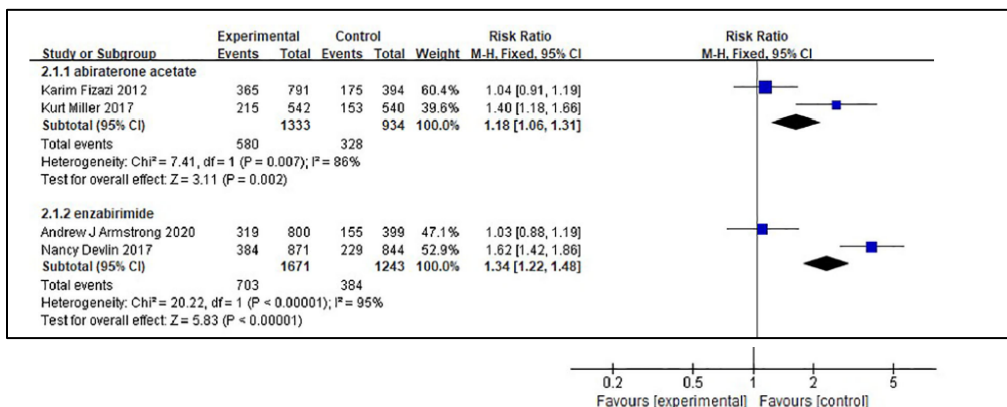
- Time to Prostate-Specific Antigen Progression:



- Radiographic PFS:



- SAE:



### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In summary, the current evidence suggests that enzalutamide is not significantly different from abiraterone with regard to improving the OS of mCRPC patients, but it has a greater effect on TTPP and rPFS. The evidence from this study can be used when selecting a treatment option for mCRPC in clinical practice. Due to the lack of a direct comparison, the conclusions drawn from the results of the indirect comparison performed in this analysis need to be verified in high-quality prospective studies.

### *Kommentare zum Review.*

Da die Validität des indirekten Vergleiches nicht anhand der Publikation überprüft werden kann, werden nur die Ergebnisse der Metaanalyse dargestellt. Hierbei ist zu beachten, dass die gepoolten Effektschätzer die Erst- und Zweitlinie umfassen.

---

### **Lee HY et al., 2021 [6].**

Abiraterone and enzalutamide had different adverse effects on the cardiovascular system: a systematic review with pairwise and network meta-analyses

#### **Fragestellung**

Abiraterone and enzalutamide may increase the risk of cardiovascular events in patients with castrationresistant prostate cancer (CRPC).

#### **Methodik**

##### Population:

- patients with nonmetastatic or metastatic CRPC

##### Intervention:

- Abiraterone or enzalutamide

##### Komparator:

- placebo, prednisone, or prednisolone

##### Endpunkte:

- The outcome measures included the incidence of (1) any grade cardiac disorders, (2) severe grade cardiac disorders, (3) any grade hypertension, and (4) severe grade hypertension. "Cardiac disorder" and "hypertension" were defined by the Common Terminology Criteria for Adverse Events

##### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, and Cochrane library (CENTRAL and CDSR) were searched.
- 1990-2020

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Quality assessment was performed using the risk of bias (ROB) assessment tool as recommended by the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- All seven included studies were phase II or III trials that were completed between 2012 and 2015.

### Charakteristika der Population:

- Six RCTs recruited patients with metastatic CRPC, but one RCT comparing between enzalutamide and placebo involved patients without metastatic disease.
- A total of 7103 patients from seven RCTs were included. Among them, 1633 were treated with abiraterone and 2601 were treated with enzalutamide; 2869 patients were treated with placebo, prednisone, or prednisolone in the control arms.

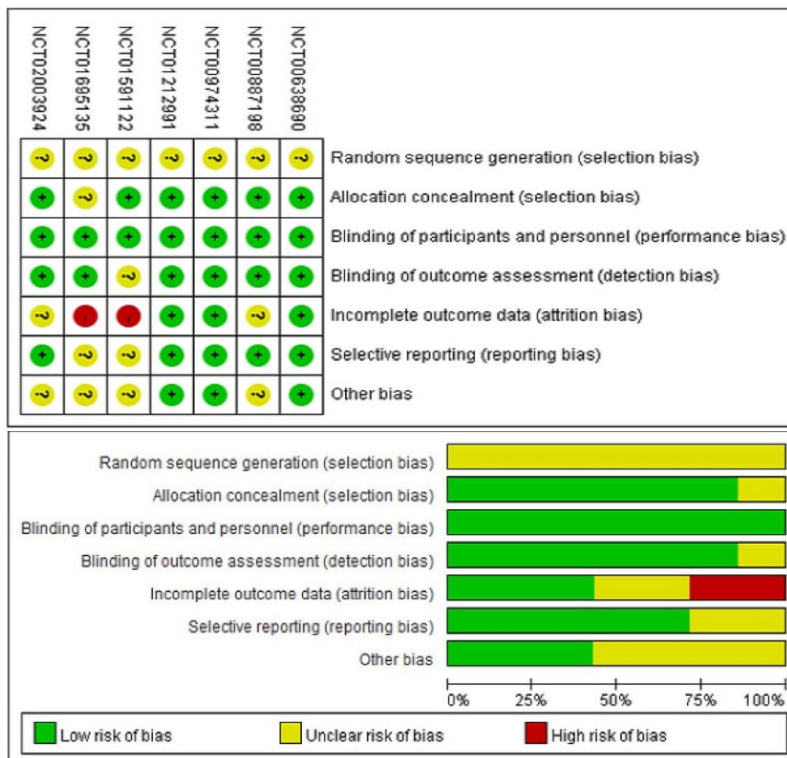
First Author	Inclusion criteria	Experimental arm		Control arm		Median follow-up (months)
		Treatment	No. of patients	Treatment	No. of patients	
Scher et al. (NCT00974311)	mCRPC	Enzalutamide	800	Placebo	399	14.2
Beer et al. (NCT01212991)	mCRPC	Enzalutamide	872	Placebo	845	22
Hussain et al. (NCT 02003924)	nmCRPC	Enzalutamide	933	Placebo	468	Enzalutamide: 18.5 Placebo: 15.1 20.2
Fizazi et al. (NCT00638690)	mCRPC	Abiraterone and prednisolone	797	Placebo	398	22.2
Ryan et al. (NCT00887198)	mCRPC	Abiraterone and prednisolone	546	Prednisolone	542	12.9
Sun et al. (NCT01695135)	mCRPC	Abiraterone and prednisolone	143	Prednisolone	71	3.9
Ye et al. (NCT01591122)	mCRPC	Abiraterone and prednisolone	157	Prednisolone	156	

mCRPC: metastatic castration-resistant prostate cancer; nmCRPC: non-metastatic castration-resistant prostate cancer.

Appendix 4. Characteristics of the included studies.

### Qualität der Studien:

- Most RCTs are considered high-quality studies with low ROB.



**Studienergebnisse:**

- Cardiac disorders:

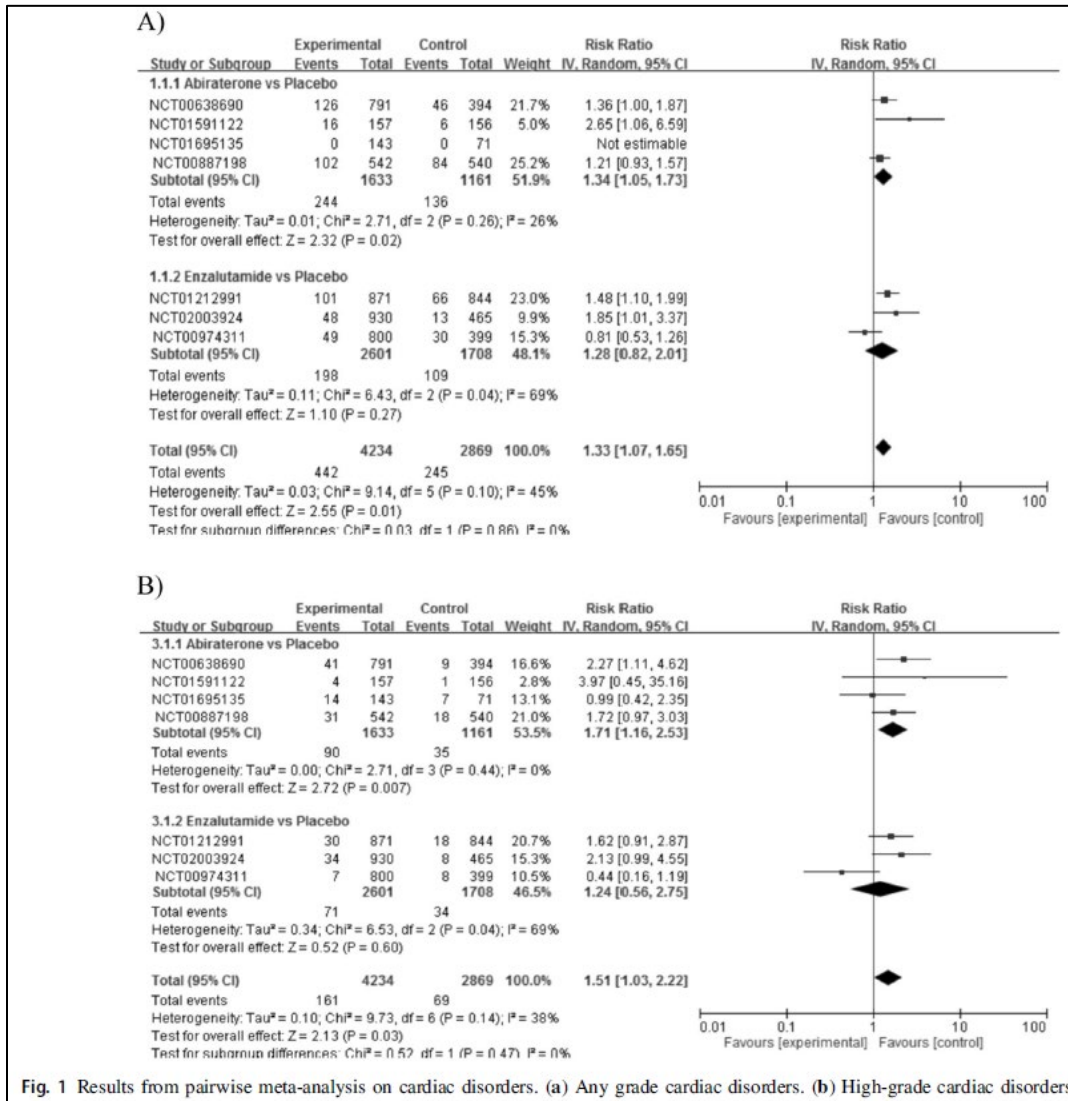


Fig. 1 Results from pairwise meta-analysis on cardiac disorders. (a) Any grade cardiac disorders. (b) High-grade cardiac disorders.

- Hypertension

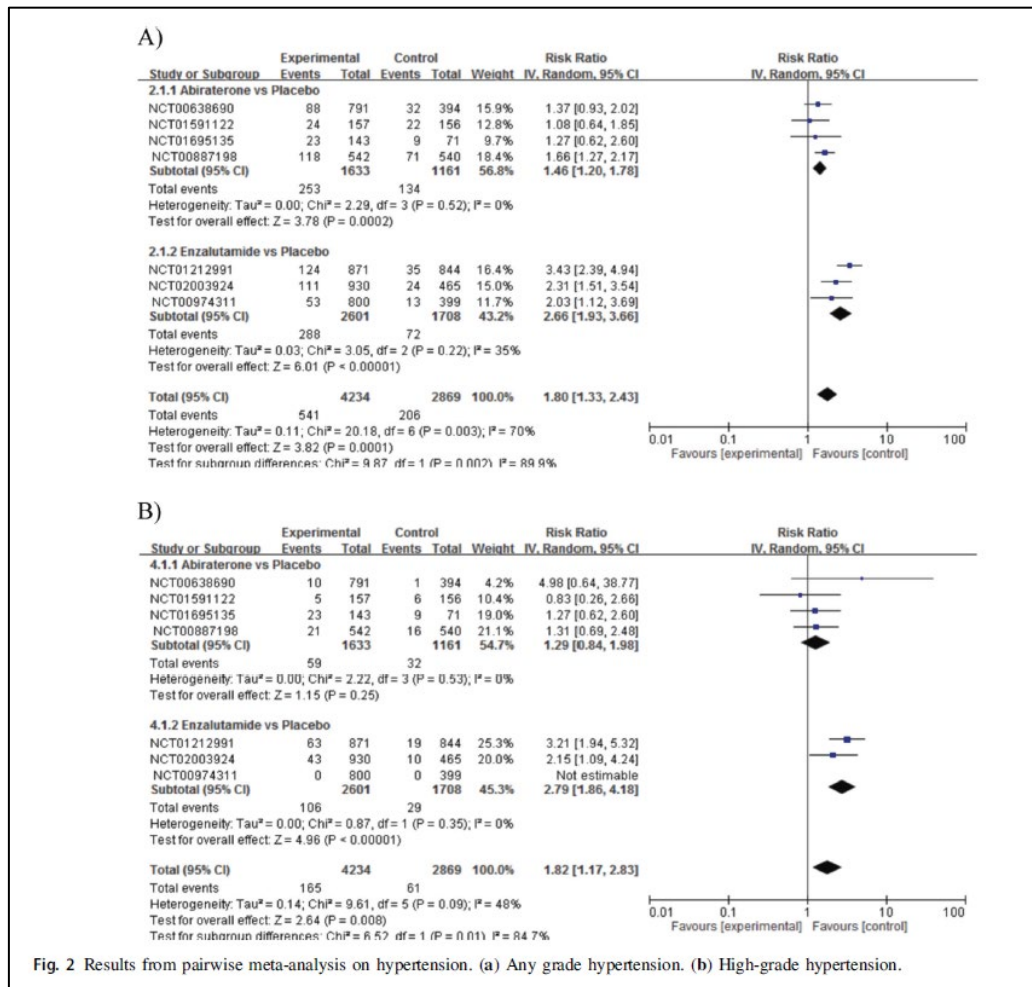


Fig. 2 Results from pairwise meta-analysis on hypertension. (a) Any grade hypertension. (b) High-grade hypertension.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

Our pairwise and network meta-analyses showed that abiraterone and enzalutamide had different adverse effects on the cardiovascular system. Abiraterone increased the risk of cardiac disorders and enzalutamide increased the risk of hypertension. We should take this into consideration when we are managing patients with CRPC.

### Kommentare zum Review.

Es wurden nur die Ergebnisse der Metaanalyse dargestellt, da die zentralen Annahmen der Netzwerkmetaanalyse (Transitivität/Ähnlichkeit und Konsistenz) nicht in der Publikation dargestellt sind. Es liegen keine Angaben zur Therapielinie vor.

### Tan G et al., 2020 [14].

The efficacy and safety of abiraterone acetate in patients with high-risk prostate cancer: a meta-analysis based on six randomized control trials

### Fragestellung

The purpose of this study was to investigate the efficacy and safety of abiraterone acetate in high-risk prostate cancer patients, including metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC).



## Methodik

### Population:

- High-risk prostate cancer patients (including castrationresistant and castration-sensitive)

### Intervention:

- Abiraterone acetate

### Komparator:

- Control arm as comparison

### Endpunkte:

- overall survival (OS), the time to prostate-specific antigen (PSA) progression, and progression-free survival (PFS) (according to radiographic evidence) was expressed as a hazard ratio (HR), while PSA response rate and relative adverse events were expressed as risk ratios (RR)

### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, Cochrane library
- To September 2019

### Qualitätsbewertung der Studien:

- To assess the quality of included studies, we used the Jadad 5-item scale, the score of which ranged from 0 to 5, taking into account randomization, double-blinding, withdrawals, and dropouts.

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of seven studies were included in the metaanalysis. Fizazi (2017) and Fizazi (2019) belonged to the same RCT. However, they had different endpoints.
- Of the 7 studies, all except James (2017), were randomized, double-blind clinical trials.

### Charakteristika der Population:

- 3,190 cases were treated with AAP or AAP combined with androgen deprivation therapy (ADT), and 2,711 controls were treated with placebo plus prednisone or ADT alone.
- Four studies (11,15-17) enrolled 2,810 patients with mCRPC, while the other 3 studies (12-14) enrolled 3,116 patients with mCSPC.

Trials	Treatment arms	Cases	Endpoints (eligible for this meta-analysis)	Setting	Jadad Score
de Bono (2011)	Abiraterone plus prednisone	797	Primary: overall survival Secondary: time to PSA progression, progression-free survival according to radiographic evidence, PSA response rate ( $\geq 50\%$ decline in PSA level from baseline)	Pre-chemotherapy	5
	Placebo plus prednisone	398			
Ryan (2012)	Abiraterone plus prednisone	546	Primary: progression-free survival according to radiographic evidence, and overall survival Secondary: time to PSA progression, PSA response rate ( $\geq 50\%$ decline in PSA level from baseline)	Non-pre-chemotherapy	5
	Placebo plus prednisone	542			
Sun (2016)	Abiraterone plus prednisone	143	Primary: time to PSA progression Secondary: overall survival, PSA response rate ( $\geq 50\%$ decline in PSA level from baseline)	Pre-chemotherapy	5
	Placebo plus prednisone	71			
Ye (2017)	Abiraterone plus prednisone	157	Primary: time to PSA progression Secondary: PSA response rate (calculated for RR, which is not available for this meta-analysis)	Non-pre-chemotherapy	4
	Placebo plus prednisone	156			
James (2017)	Abiraterone plus prednisone with ADT	960	Primary: overall survival (extracted from metastatic subgroup)	Non-pre-chemotherapy	4
	ADT alone	957			
Fizazi (2017)	Abiraterone acetate and prednisone plus ADT	597	Exploratory endpoint: PSA response rate ( $\geq 50\%$ decline in PSA level from baseline), progression-free survival according to radiographic evidence	Non-pre-chemotherapy	5
	Placebos plus ADT	602			
Fizazi (2019)	Abiraterone acetate and prednisone plus ADT	597	Primary: overall survival Secondary: time to PSA progression	Non-pre-chemotherapy	5
	Placebos plus ADT	602			

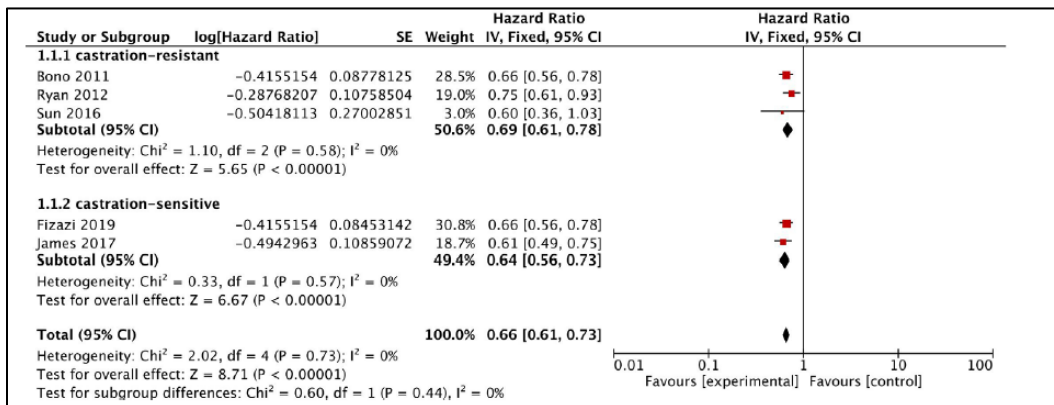
PSA, prostate-specific antigen; ADT, androgen deprivation therapy.

### Qualität der Studien:

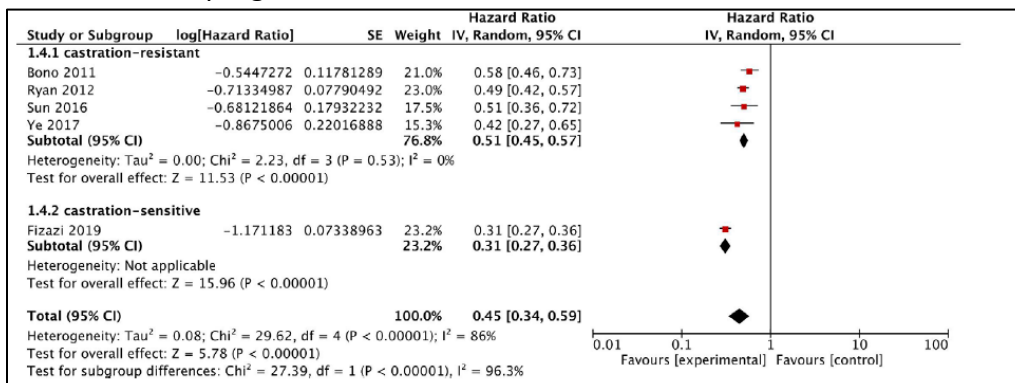
- 2 Studien Jadad Score: 4 und 5 Studien Jadad Score: 5 (siehe Abbildung unter Charakteristika der Population)

### Studienergebnisse:

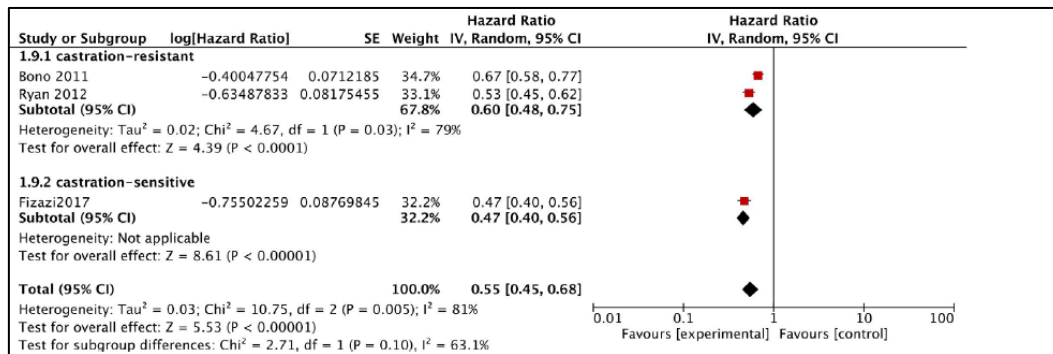
- OS:



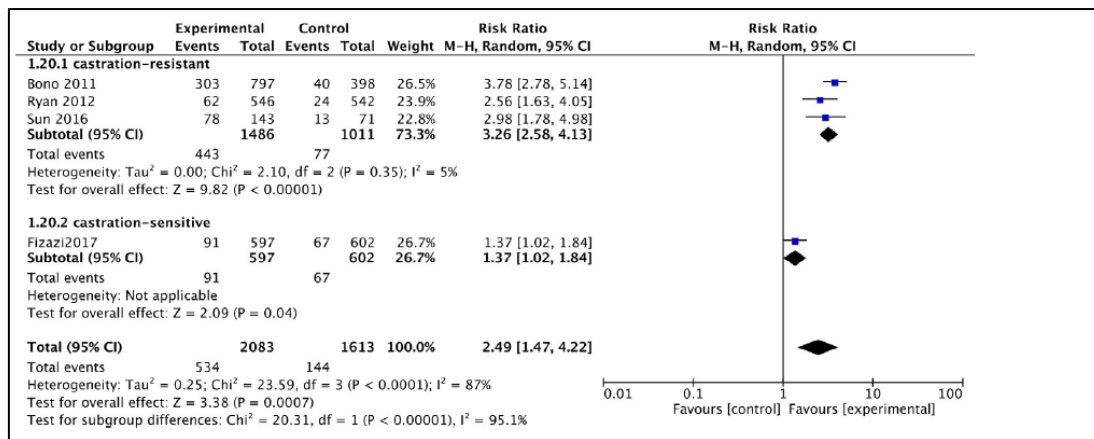
- Time to PSA progression:



### PFS according to radiographic evidence:



- PSA response rate:



- Adverse events:

- adverse events included asthenia, fatigue, back pain, constipation, arthralgia, bone pain, hypokalemia, cardiac disorder, and hypertension.
- The pooled analysis reported that abiraterone acetate showed a higher incidence of some adverse events in high-risk prostate cancer patients, including hypokalemia (RR 2.47, 95% CI, 1.39–4.39, P=0.002; I<sup>2</sup>=86%), hypertension (RR 1.57, 95% CI, 1.37–1.79, P<0.00001; I<sup>2</sup>=24%), cardiac disorder (RR 1.48, 95% CI, 1.03–2.13, P=0.04; I<sup>2</sup>=75%) and arthralgia (RR 1.19, 95% CI, 1.05–1.35, P=0.007; I<sup>2</sup>=0%), but not for asthenia, fatigue, constipation, back pain, and bone pain.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

In our study, we observed the potential increase in the incidence of adverse events with the use of abiraterone acetate, mainly grade 1–2 adverse events. However, these adverse events have limited impact on the drug withdrawal rate and dose reduction rate. The mechanism of these adverse events may be related to the blockade of CYP17. The pooled analysis revealed that the incidence of arthralgia (RR 1.19), hypokalemia (RR 2.47), cardiac disorder (RR 1.48), and hypertension (RR 1.57) in the abiraterone acetate group was moderately higher than the control group. At the same time, no statistical difference was found for the other adverse events. Hypokalemia was found to be more likely to occur than the other adverse events. In line with previously published studies (19,24), our study showed that cardiac disorders and hypertension should be paid more attention to follow-up.

### *Kommentare zum Review*

- In the studies included, the primary endpoints were not entirely consistent. James (2017) enrolled patients with nonmetastatic prostate cancer, while the other studies only permitted metastatic prostate cancer patients.
- Die Qualitätsbewertung der Primärliteratur wurde anhand der Jadad-Skala vorgenommen. Diese Bewertung ermöglicht keine umfassende Einschätzung des Verzerrungspotenzials.

---

#### **Wang X et al., 2020 [17].**

Comparison of effectiveness and safety outcomes of abiraterone versus enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis

#### **Fragestellung**

The aim of this systematic review was to conduct a metaanalysis of studies to assess the impact of these two drugs on effectiveness and safety outcomes in patients with mCRPC.

#### **Methodik**

##### Population:

- Patients with mCRPC

##### Intervention/ Komparator:

- abiraterone and enzalutamide

##### Endpunkte:

- effectiveness or safety

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Cochrane, Embase from their inception through November 4, 2019

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Observational studies assessed the quality using the NewcastleOttawa Scales (NOS). RCTs were appraised for methodological quality using the criteria developed by the Cochrane risk of bias tool.

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 15 Kohortenstudien (n=3546); keine RCTs

## Charakteristika der Population/Studien:

**Table 1.** The characteristics of included studies

Source	Study design, years, region	Patients enrolled	Median age, years (range)	Follow up (months)	Abiraterone (n)	Enzalutamide (n)	Treatment stage
Miyake, 2017 [12]	Cohort, 2014.8 - 2015.12, Japan	280	76.9 (47-96)	24	113	167	Pre-chemotherapy
Norris, 2017 [13]	Cohort, 2011.9 - 2015.11, UK	198	NR	NR	98	100	Pre-chemotherapy and post-chemotherapy
Salem, 2017 [14]	Cohort, 2011.9 - 2015.6, Canada	189	76.5	12	76	113	Pre-chemotherapy
Pilon, 2017 [15]	Cohort, 2005.1 - 2014.12, NR	1659	NR	12	1067	592	NR
Al-Ali, 2018 [16]	Cohort, 2013.9 - 2016.8, Austria	334	74.4	30	195	139	Pre-chemotherapy and post-chemotherapy
Antoine, 2018 [17]	Cohort, 2016.3-2018.3, Europe	105	74.5 (53-92)	3	46	59	NR
Richter, 2016 [18]	Cohort, NR, Czech	32	NR	6.5	9	23	Post-chemotherapy
Lista, 2016 [19]	Cohort, 2014.1 - 2015.9, NR	42	74.02	NR	22	20	NR
Heo, 2017 [20]	Cohort, 2013 - 2014, NR	54	70 (45-86)	15	25	29	Post-chemotherapy
Selvi, 2018 [21]	Cohort, 2013.1 - 2017.6, NR	74	76	12	59	15	Pre-chemotherapy and post-chemotherapy
Garcia, 2018 [22]	Cohort, 2015.1 - 2017.7, Spain	48	75.8 (56-92)	NR	26	22	Pre-chemotherapy and post-chemotherapy
Khalaf, 2018 [23]	Cohort, 2009.7 - 2016.9, NR	210	85 (83-88)	NR	106	104	Pre-chemotherapy
Shore, 2018 [24]	Cohort, 2015.12-2017-1, US	92	75	2	46	46	NR
Dearden, 2019 [25]	Cohort, 2011 - 2015, France, Germany and the UK	152	NR	NR	78	74	Pre-chemotherapy and post-chemotherapy
Chang, 2019 [26]	Cohort, 2012.4-2018.1, China	77	68.1	18.2(abiraterone) vs. 14.5(enzalutamide)	64	13	Prior treatment-failure with docetaxel

CRPC, castration resistant prostate cancer; mCRPC<sup>+</sup> metastatic castration resistant prostate cancer; NR, not report.

## Qualität der Studien:

- All included observational studies were high quality, 6 studies (14-17, 22-23) were missed one indicator, 6 studies (13, 18-21, 24) were missed two indicators.

**Table 2.** Quality of observational studies (indicators from New-Castle-Ottawa scale)

Study	1 <sup>a</sup>	2 <sup>b</sup>	3 <sup>c</sup>	4 <sup>d</sup>	5A <sup>e</sup>	5B <sup>f</sup>	6 <sup>g</sup>	7 <sup>h</sup>	8 <sup>i</sup>	Total quality scores
Miyake, 2017 (12)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	9
Norris, 2017 (13)	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	7
Salem, 2017 (14)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	8
Pilon, 2017 (15)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	8
Al-Ali, 2018 (16)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	8
Antoine, 2018 (17)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	8
Richter, 2016 (18)	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	7
Lista, 2016 (19)	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	7
Heo, 2017 (20)	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	7
Selvi, 2018 (21)	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	7
Garcia, 2018(22)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	8
Khalaf, 2018 (23)	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	8
Shore, 2018 (24)	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes	7
Dearden, 2018 (25)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	9
Chang, 2019 (26)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	9

<sup>a</sup> Indicates exposed cohort truly representative; <sup>b</sup> Non-exposed cohort drawn from the same community; <sup>c</sup> Ascertainment of exposure from the same community; <sup>d</sup> Outcome of interest not present at start of study; <sup>e</sup> Cohorts comparable on basis of site and etiology of infection; <sup>f</sup> Cohorts comparable on others factors; <sup>g</sup> Assessment of outcome of record linkage or independent blind assessment; <sup>h</sup> Follow-up long enough for outcomes to occur; <sup>i</sup> Complete accounting for cohorts

## Studienergebnisse:

- Prostate-specific antigen response rate.
  - Six studies enrolling 867 patients evaluated the PSA response rate in mCRPC settings (12, 13, 20, 22-23, 26). Pooled results showed PSA response rate in the enzalutamide group was significantly greater than that in the abiraterone group (RR 0.69, 95% CI 0.610-79,  $p < 0.00001$ ,  $I^2=29\%$ ). T
- Adverse event rate.
  - Four studies evaluated the total rate of AEs and there was no statistical difference in the total incidence of AEs in the enzalutamide group compared to that in the abiraterone group (730 patients, RR 0.42, 95% CI 0.14-1.31,  $p = 0.14$ ,  $I^2=84\%$ ).

- The most common adverse reaction reported for the two drugs was central nervous system (CNS). Fatigue and perceived cognitive impairments were the most common CNS events affecting patients during treatment. Seven articles reported the rate of fatigue (12, 14, 15, 17, 24-26) and three articles reported the rate of perceived cognitive impairments (15, 17, 24). Patients who received enzalutamide had the higher risk to have the feeling of fatigue compared with abiraterone group (2555 patients, RR 0.45, 95% CI 0.24-0.85,  $p=0.01$ ,  $I^2=92\%$ ; Figure 4). And there was no statistical difference between two groups respect to the side effect of perceived cognitive impairments (1856 patients, RR 0.94, 95% CI 0.47-1.88,  $p=0.85$ ,  $I^2=15\%$ )
  - Overall survival.
- Five articles enrolling 851 patients evaluated the OS between abiraterone group and enzalutamide group, statistical analysis was not applied due to limited available data. Four articles reported that statistical difference was not observed in OS between the groups (13, 18, 23, 26). And another one article reported the median OS but p value was not reported ( $16.7 \pm 0.8$  months vs  $19.7 \pm 1.1$  months) (16).
  - Progression-free survival.
- Four articles enrolling 463 patients evaluated the PFS between abiraterone group and enzalutamide group, statistical analysis was not applied due to limited available data. The conclusions of the four articles were not consistent. Three articles reported that there was no statistical difference in PFS between enzalutamide group and abiraterone group (18, 21, 26), but Miyake et al (12) reported that the median PFS was longer in the enzalutamide group than abiraterone group (11.6 months vs 9.0 months,  $p=0.014$ ).

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

This was the first study to directly compare the clinical effectiveness and safety of abiraterone and enzalutamide in mCRPC patients. Our results demonstrated that enzalutamide was associated with higher PSA response rate compared to abiraterone in patients with mCRPC, and no significant difference was found between two groups in the overall AE. But enzalutamide use induced higher risk of the AE of fatigue. Prospective or randomized controlled trials compared the clinical outcomes of these agents is needed.

#### *Kommentare zum Review*

- Keine RCTs zur Fragestellung identifiziert

---

#### **Niazi MRK et al., 2021 [10].**

Efficacy of PARP Inhibitors as Maintenance Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

#### **Fragestellung**

To identify all the randomized controlled trials (RCTs) in which PARP inhibitors have been assessed in the treatment of mCRPC, and to compare the efficacy of PARP inhibitors in these patients with standard-of-care (SOC)/antihormonal therapies like abiraterone acetate (Zytiga) or enzalutamide (Xtandi) in terms of progression-free survival (PFS) and overall survival (OS).

## **Methodik**

### Population:

- Adults with mCRPC

### Intervention:

- PARP inhibitors

### Komparator:

- standard-of-care (SOC)

### Endpunkte:

- PFS and OS

### Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Central Registry of Clinical Trials, Embase, and PubMed

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of bias tool (Cochrane)

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=3 RCTs (n=682)

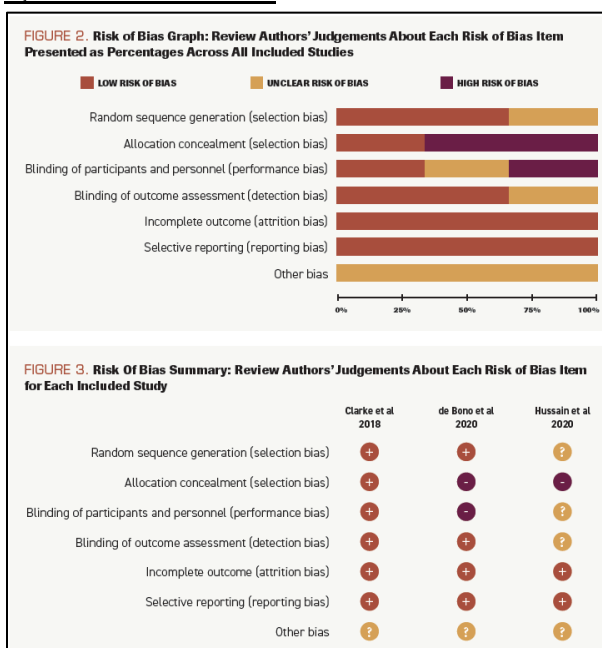
## Charakteristika der Population/Studien:

**TABLE. Characteristics of Randomized Control Trials**

Study name	Treatment drugs	Study characteristic	Inclusion	Exclusion	Primary outcome(s)
<b>Clarke et al (NCT01972217)</b>	Olaparib (300 mg BID) + abiraterone (1000 mg OD) (n = 71) vs abiraterone (1000 mg od) alone (n = 71)	Patients with mCRPC who had previously received docetaxel and were candidates for abiraterone treatment	Male, aged > 18, with mCRPC; <2 prior lines of chemotherapy; testosterone <50 ng/dL; no previous exposure to second-generation antihormonal agents; candidate for abiraterone treatment; ECOG performance status of 0-2; life expectancy ≥12 weeks	Any previous treatment with PARPi; previous treatment with DNA-damaging cytotoxic chemotherapy; other malignancies (including MDS and MGUS) within the past 5 years	Percentage of patients experiencing adverse events; number of patients with dose-limiting toxicities; median (rPFS) time; percentage of patients with progression events or death
<b>De Bono et al (PROfound study; NCT02987543)</b>	Olaparib (300 mg BID) vs enzalutamide (160 mg OD) or abiraterone (1000 mg OD) + prednisone (5 mg BID)	Men with mCRPC whose disease had progressed during treatment with enzalutamide or abiraterone. Cohort A = patients with at least 1 alteration in <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , or <i>ATM</i> . Cohort B = patients with alteration in any of 12 other genes	Men ≥18 years of age with mCRPC; <2 prior lines of chemotherapy; no previous exposure to second-generation antihormonal agents; candidate for abiraterone treatment; ECOG performance status of 0-2; life expectancy ≥12 weeks	Any previous treatment with PARPi; previous treatment with DNA-damaging cytotoxic chemotherapy; other malignancies (including MDS and MGUS) within the past 5 years	PFS via RECIST v1.1 for soft tissue, as 20% increase in the sum of diameters of target lesions
<b>Hussain et al (NCT01576172)</b>	Arm A = abiraterone (1000 mg) + prednisone (5 mg BID). Arm B = veliparib (300 mg BID) + abiraterone (1000 mg) + prednisone (5 mg BID)	Patients stratified by prior ketoconazole and ETS fusion status (positive or negative). Randomly assigned to Arm A or Arm B	Men with mCRPC; ECOG status, 0-2; testosterone < 50 ng/dL; no prior exposure to abiraterone; 2 or fewer prior chemotherapy regimens	Chemotherapy, radiotherapy, or oral antifungal agents (within 3 weeks prior to entering the study); history of active seizures; pituitary or adrenal dysfunction; active or symptomatic viral hepatitis; chronic liver disease; brain metastases	Confirmed PSA response rate time frame: up to 3 years

BID, twice daily; mCRPC, metastatic castration resistant prostate cancer; MDS, myelodysplastic syndrome; MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance; OD, once daily; PARPi, PARP inhibitors; PFS, progression-free survival; PSA, prostate specific antigen; rPFS, radiologic PFS.

## Qualität der Studien:





### Studienergebnisse:

- Overall survival
  - Two studies reported OS when patients used PARP inhibitors compared with SOC.<sup>14,15</sup> The difference was statistically significant when calculated using the fixed model (HR, 0.751; 95% CI, 5.82-0.968; P = .027), and I2 = 23.23.
  - When calculated using the random model, there was a strong deviation favouring PARP inhibitors, but it did not reach statistical significance (HR, 0.758; 95% CI, 0.565-1.017; P = .064)
- Progression-free survival
  - Three studies reported PFS when patients used PARP inhibitors compared with SOC.<sup>14-16</sup> The difference was statistically significant when calculated using the fixed model (HR, 0.626; 95% CI, 0.521-0.752; P <.001), and I2 = 80.240.
  - When calculated using the random model, there was a strong deviation favoring PARP inhibitors, but it did not reach statistical significance (HR, 0.674; 95% CI, 0.437-1.039; P = .074)

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

This meta-analysis shows that PARP inhibitors can prolong PFS or OS compared to SOC treatment in patients with mCRPC irrespective of HRR or other genetic mutation status. Longer PFS and OS were seen when PARP inhibitors were used alone or in combination with AHT therapies like abiraterone or enzalutamide. The effect was more significant when examined with a fixed model analysis. Although there was a significant deviation towards an increase in PFS and OS in the random model analysis, the effect was not statistically significant, and it was likely secondary to a relatively small patient population in the meta-analysis. Although, at baseline, there was heterogeneity among the populations participating in these trials, in terms of genetic alterations, the results of all the trials showed better outcomes in their intervention arms. This heterogeneity can be dealt with by incorporating more RCTs into meta-analyses going forward. More studies can further magnify these results once they are published.

### *Kommentare zum Review*

- Keine Angabe zum Recherchezeitraum

---

### **Chen, X et al., 2023 [3].**

Comparative efficacy of secondgeneration androgen receptor inhibitors for treating prostate cancer: A systematic review and network meta-analysis

### **Fragestellung**

Therefore, we performed an indirect comparison and network meta-analysis of several SGARIs to assess their efficacy and toxicity in the treatment of patients with mHSPC, non-metastatic CRPC (nmCRPC), and **metastatic CRPC (mCRPC)**, which should in turn inform ARI selection for more effective treatments

### **Methodik**

#### Population:

- Participants were patients with mHSPC, nmCRPC or **mCRPC**

Intervention:

- Second-generation androgen receptor inhibitors (SGARI)

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- Nicht näher spezifiziert

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, and the Cochrane Library (January 2000 to December 2022)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration tool to assess the risk of bias

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=7 (n=9488) → nur zwei Studien im vorliegenden AWG relevant
  - Studie AFFIRM (Scher et al., 2014)
  - Studie PREVAIL (Beer et al., 2014)

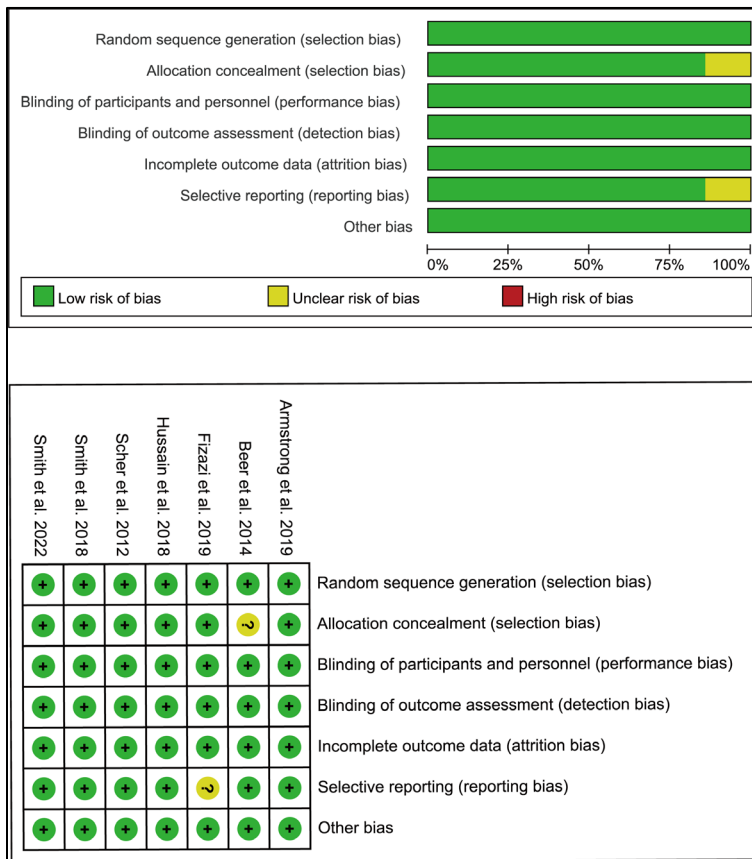
Charakteristika der Population/Studien:

TABLE 1 Characteristics of the trials included in the meta-analysis.

First author	Year	Clinical trial	Cancer characteristics	Median age (yr)	Intervention arm	Control arm	Median PSA (ng/ml)	ECOG performance status score
Armstrong	2019	ARCHES	mHSPC	70	Enzalutamide plus ADT <sup>a</sup>	Placebo plus ADT	5.4	0 (78.0%) 1 (21.8%)
Smith	2022	ARASENS	mHSPC	67	Darolutamide plus ADT	Placebo plus ADT	30.3	0 (71.6%) 1 (28.4%)
Scher	2012	AFFIRM	mCRPC	NA	Enzalutamide plus ADT	Placebo plus ADT	NA	NA
Beer	2014	PREVAIL	mCRPC	NA	Enzalutamide plus ADT	Placebo plus ADT	NA	NA
Smith	2018	SPARTAN	nmCRPC	74	Apalutamide plus ADT	Placebo plus ADT	NA	NA
Hussain	2018	PROSPER	nmCRPC	74	Enzalutamide plus ADT	Placebo plus ADT	11.1	0 (80) 1 (20)
Fizazi	2019	ARAMIS	nmCRPC	74	Darolutamide plus ADT	Placebo plus ADT	9.0	0 (68%) 1 (32%)

NA, Not available.  
<sup>a</sup>Androgen deprivation therapy (ADT): Surgical (bilateral orchiectomy) or chemical (pharmaceutical) interventions resulting in the reduction of serum testosterone or blockade of the androgen receptor.

## Qualität der Studien:



## Studienergebnisse:

### mCRPC (2 Studien)

- OS and rPFSs were the primary endpoints of the studies on mCRPC that were included in our analysis. Initial data from the included study showed that both before and after chemotherapy, enzalutamide was beneficial for all included endpoints when compared with placebos
- In random effect direct metaanalysis SGARI improved OS (HR, 0.67; 95% CI, 0.59-0.76), rPFS (HR, 0.28; 95% CI, 0.13-0.57), time to PSA progression (HR, 0.20 95% CI, 0.14-0.30), and time to first skeletal-related event (HR, 0.71; 95% CI, 0.63-0.80)

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

According to our findings, the SGARIs had prolonged OS for mHSPC, OS and rPFS for mCRPC, as well as MFS for nmCRPC.

Further, both pre- and postchemotherapy enzalutamide use improved OS in mCRPC patients, but for improving rPFS pre-chemotherapy use of enzalutamide should be preferred.

### *Kommentare zum Review*

- Nur zwei Studien im vorliegenden AWG relevant
  - Studie AFFIRM (Scher et al., 2014)
  - Studie PREVAIL (Beer et al., 2014)

- Indirekter Vergleich aufgrund methodischer Mängel bzgl. Der Annahmen nicht berichtet

---

**Rizzo A et al., 2022 [12].**

Incidence of grade 3–4 adverse events, dose reduction, and treatment discontinuation in castration-resistant prostate cancer patients receiving PARP inhibitors: a meta-analysis

**Fragestellung**

The aims of the systematic review and meta-analysis were (1) to evaluate the incidence rate of more frequently reported grade 3–4 adverse events in mCRPC patients treated with PARPi monotherapy and (2) to evaluate the incidence rate of dose reduction and treatment discontinuation in the same patient population.

**Methodik**

Population:

- Patients with mCRPC,

Intervention:

- PARPi monotherapy

Komparator:

- Nicht näher spezifiziert

Endpunkte:

- grade 3–4 adverse events; available data regarding dose reduction and treatment discontinuation

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed/Medline, Cochrane Library, and EMBASE; 10 June 2000 to 15 November 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

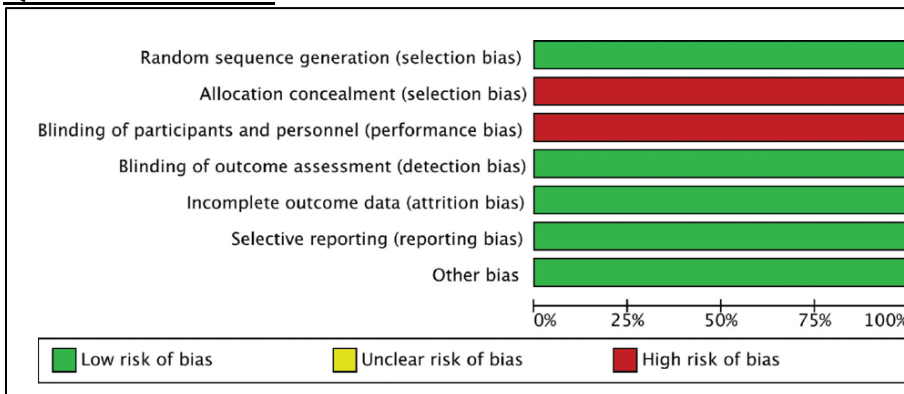
- N=6 phase II and III clinical trials

### Charakteristika der Population/Studien:

**Table 1.** Summary of trials on PARP inhibitor monotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer.

Trial	Phase	Clinical setting	PARP inhibitor
TOPARP-A [21]	II	After 1–2 lines of chemotherapy	Olaparib
TOPARP-B [22]	II	After 1–2 lines of chemotherapy	Olaparib
PROFOUND [23]	III	After enzalutamide or abiraterone; prior taxane-based chemotherapy allowed	Olaparib
TRITON2 [24]	II	After 1–2 lines of novel hormonal therapies and 1 taxane-based chemotherapy	Rucaparib
TALAPRO-1 [25]	II	After 1 or more lines of novel hormonal therapies and 1 or more lines of taxane-based chemotherapy	Talazoparib
GALAHAD [26]	II	After 1 or more lines of novel hormonal therapies and 1 or more lines of taxane-based chemotherapy	Niraparib

### Qualität der Studien:



### Studienergebnisse:

- The most commonly observed grade 3–4 adverse events were anemia (24.1%; 95% CI, 20.6–27.6), followed by grade 3–4 thrombocytopenia (6.7%; 95% CI, 4.9–8.6)
- Moreover, PARPi treatment was associated with a pooled incidence rate of grade 3–4 neutropenia, fatigue, and leukopenia of 5.2% (95% CI, 4.7–5.7), 4.9% (95% CI, 3.2–6.6), and 3.4% (95% CI, 2.0–4.8), respectively
- The pooled incidence rate of treatment-related dose reduction in mCRPC patients receiving PARPi was 26.9%, with a 95% CI ranging from 22.9% to 30.9% (Table 2). The incidence of treatment discontinuation due to adverse events was 14.1% (95% CI, 11.2–17.0).

### Anmerkung/Fazit der Autoren

In this systematic review and meta-analysis, we suggest that mCRPC patients receiving PARPi monotherapy should be carefully monitored for several grade 3–4 toxicities, as well as dose reduction and treatment discontinuation. Results of ongoing studies will probably highlight which PARP inhibitor has the best toxicity profile and clinical efficacy in mCRPC patients.

**Chen J et al., 2021 [2].**

Comparison of Systemic Treatments for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer After Docetaxel Failure: A Systematic Review and Network Meta-analysis

**Fragestellung**

This study aimed to compare the efficacy and safety of systemic treatments for mCRPC after upfront docetaxel failure to assist clinical practice.

**Methodik**

Population:

- patients who received first-line docetaxel for mCRPC and progressed

Intervention:

- abiraterone, enzalutamide, cabazitaxel and radium-223

Komparator:

- best supportive care (BSC) or active drugs

Endpunkte:

- survival and safety outcomes

Recherche/Suchzeitraum:

- Bibliographic databases including MEDLINE (OVID interface), EMBASE (OVID interface), and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (bis June 2021).

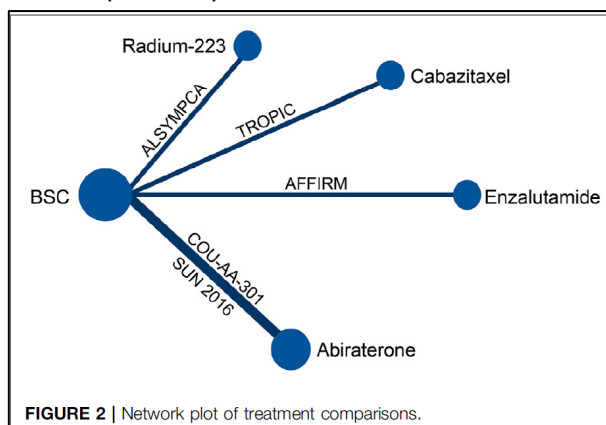
Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias Tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=5 (n=3862)



### Charakteristika der Population/Studien:

**TABLE 1** | Characteristics of included trials.

Trial	Study design	Recruitment period	Median follow-up (month)	Interventions	Sample size
COU-AA-301	Phase 3, multicenter, double-blind, RCT	May 2008 to Jul 2009	20.2	Abiraterone + prednisone vs. placebo + prednisone	797 vs. 398
Sun et al. (2016)	Phase 3, multicenter, double-blind, RCT	Aug 2012 to Nov 2013	12.9	Abiraterone + prednisone vs. placebo + prednisone	143 vs. 71
AFFIRM	Phase 3, multicenter, double-blind, RCT	Sep 2009 to Nov 2010	14.4	Enzalutamide vs. placebo	800 vs. 399
TROPIC	Phase 3, multicenter, open-label, RCT	Jan 2007 to Oct 2008	12.8	Cabazitaxel + prednisone vs. mitoxantrone + prednisone	378 vs. 377
ALSYMPCA	Phase 3, multicenter, open-label, RCT	Jun 2008 to Feb 2011	NA	Radium-223 vs. placebo	325 <sup>a</sup> vs. 174 <sup>a</sup>

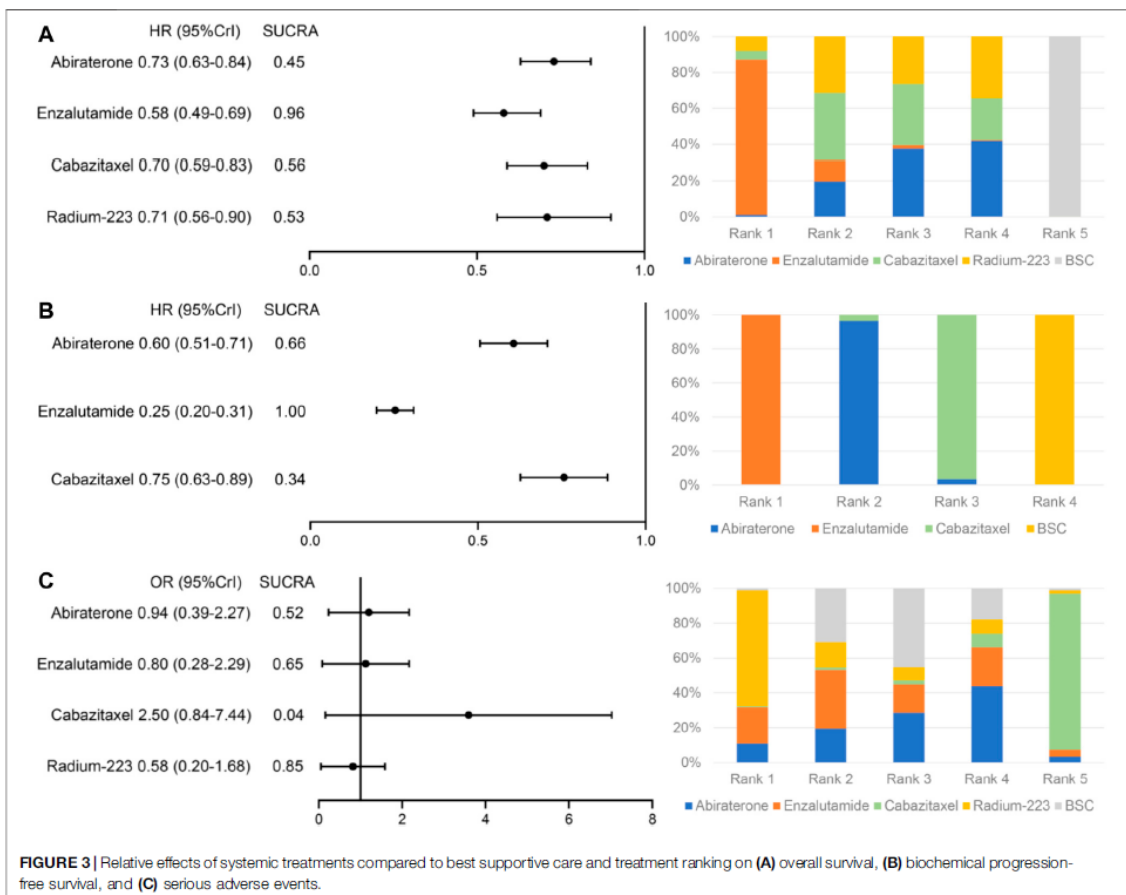
Abbreviations: RCT, randomized controlled trial; NA, not available.  
<sup>a</sup>Data of patients with previous docetaxel use.

### Qualität der Studien:

**TABLE 3** | Risk of bias of included trials.

Trial	Randomisation process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall bias
COU-AA-301	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Sun et al. (2016)	Low	Low	Low	Low	Low	Low
AFFIRM	Low	Low	Low	Low	Low	Low
TROPIC	Low	Some concerns	Low	Some concerns	Low	Some concerns
ALSYMPCA	Low	Low	Low	Some concerns	Some concerns	Some concerns

### Studienergebnisse:



**TABLE 4 |** Relative effect estimates for all pairwise treatment comparisons.

Outcomes	Comparator		Intervention				
OS, HR (95%CrI)		Abiraterone		Enzalutamide			
		Enzalutamide	1.30 (1.06–1.59)	0.83 (0.65–1.06)			
		Cabazitaxel	1.04 (0.83–1.30)	0.82 (0.61–1.10)	Cabazitaxel		
		Radium-223	1.05 (0.78–1.41)	0.58 (0.49–0.69)	0.99 (0.73–1.34)	Radium-223	
bPFS, HR (95%CrI)		BSC	0.73 (0.63–0.84)		0.70 (0.59–0.83)	0.71 (0.56–0.90)	BSC
		Abiraterone		Enzalutamide			
		Enzalutamide	2.40 (1.80–3.20)	0.33 (0.25–0.44)	Cabazitaxel		
		Cabazitaxel	0.80 (0.63–1.02)	0.25 (0.20–0.31)	0.75 (0.63–0.89)	BSC	
SAE, OR (95%CrI)		BSC	0.60 (0.51–0.71)				
		Abiraterone		Enzalutamide			
		Enzalutamide	1.10 (0.29–4.20)	0.33 (0.07–1.51)	Cabazitaxel		
		Cabazitaxel	0.39 (0.09–1.62)	1.40 (0.31–6.32)	1.72 (0.59–5.01)	Radium-223	
	Radium-223	1.60 (0.39–6.56)	0.80 (0.28–2.29)	2.50 (0.84–7.44)	0.58 (0.20–1.68)	BSC	
	BSC	0.94 (0.39–2.27)					

### Anmerkung/Fazit der Autoren

This interactive network meta-analysis provides the best current evidence on the efficacy and safety profiles of multiple second-line treatments after docetaxel failure in patients with mCRPC. Our findings demonstrate that enzalutamide may provide optimal efficacy and a relatively low risk of SAEs. Cabazitaxel is also effective in post-docetaxel settings but associated with a high risk of SAEs. This study offers important implications for patients and clinicians. However, the results should be used with caution due to the inherent biases across the comparisons. Further head-to-head trials are needed to confirm our findings.

---

### Wu K et al., 2021 [19].

Evaluation of the Efficacy of PARP Inhibitors in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis

#### Fragestellung

We performed a meta-analysis of current clinical trials to evaluate the efficacy of PARP inhibitors in mCRPC patients based on their genetic status.

#### Methodik

##### Population:

- patients with mCRPC

##### Intervention:

- PARP inhibitor as a single agent or in combination with other regimens

##### Komparator:

- Nicht näher spezifiziert

##### Endpunkte:

- overall response rate (ORR) ( $\geq 50\%$  PSA decline, or response according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), or progression-free survival (PFS)

##### Recherche/Suchzeitraum:

- January 2006 to 30 June 2021

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of bias tool



## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=16 Studien

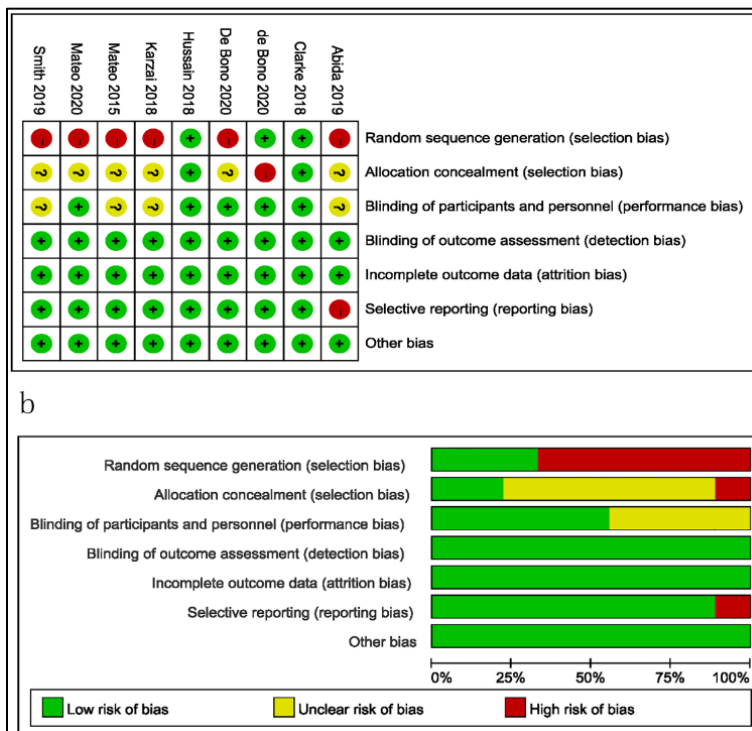
### Charakteristika der Population/Studien:

**TABLE 1 |** Characteristics of the eligible studies.

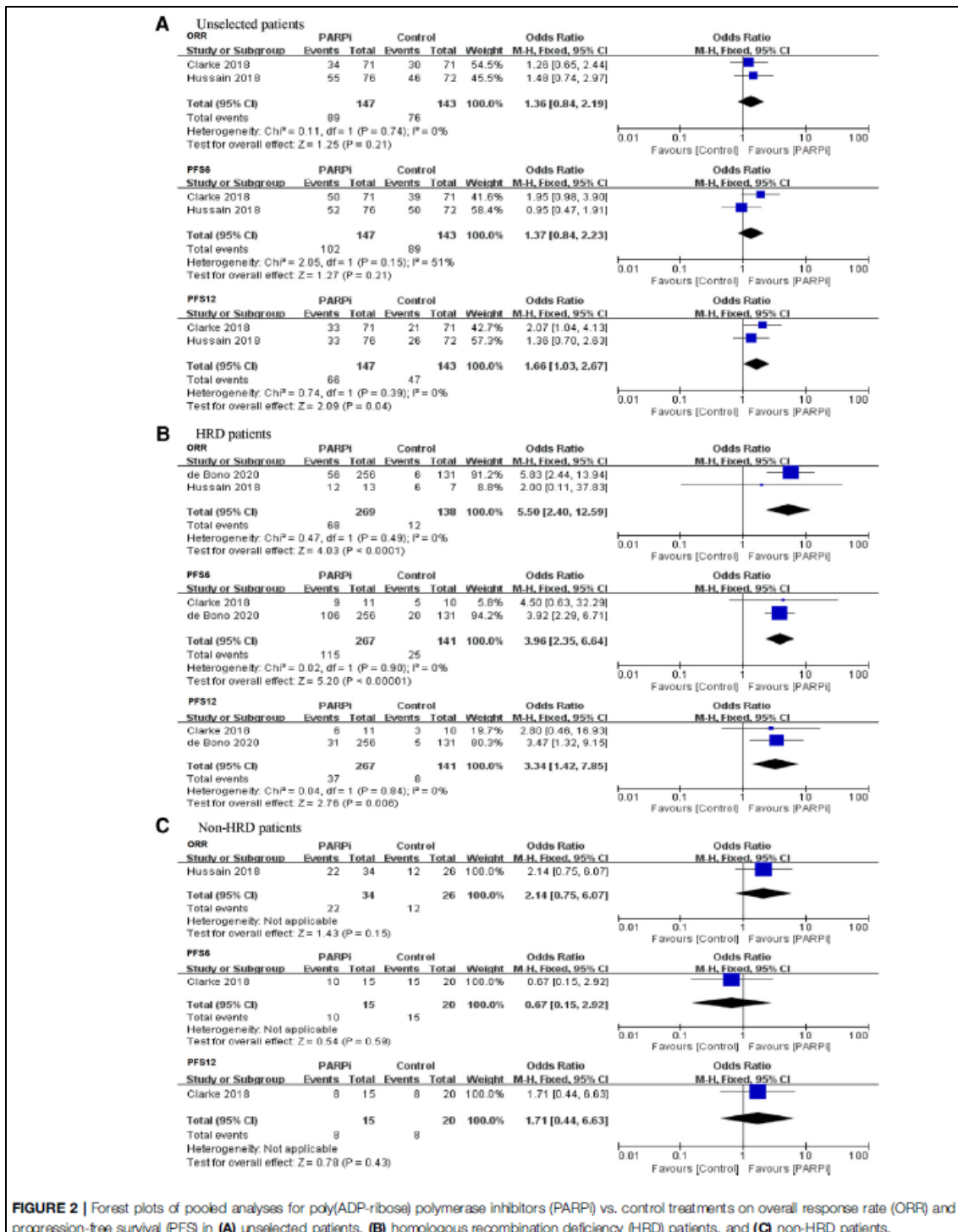
Study (year)	Study name (NCT number)	Phase	Study design	Study drug	Total no. of patients	No. of HRD patients	No. of BRCAm patients	No. of BRCAwt patients	No. of non-HRD patients
Mateo et al. (2015)	TOPARP-B (NCT01682772)	II	Single arm	Olaparib	49	16	7	9	33
Clarke et al. (2018)	NCT01972217	II	RCT	Olaparib + abiraterone vs placebo + abiraterone	142	21	6	15	35
Hussain et al. (2018)	NCT01576172	II	RCT	Velparib + abiraterone vs abiraterone	148	20	7	13	60
Karzai et al. (2018)	NCT02484404	II	Single arm	Olaparib + durvalumab	17	6	3	3	11
Abida et al. (2020a)	TRITON2 (NCT02952534)	II	Single arm	Rucaparib	193	193	115	78	0
Smith et al. (2019)	GALAHAD (NCT02854436)	II	Single arm	Niraparib	81	81	46	35	0
de Bono et al. (2020)	PROfound (NCT02987543)	III	RCT	Olaparib vs. abiraterone or enzalutamide	387	387	141	246	0
de Bono et al. (2020)	TALAPRO-1 (NCT03148795)	II	Single arm	Talazoparib	104	104	61	43	0
Mateo et al. (2020)	TOPARP-B (NCT01682772)	II	Single arm	Olaparib	98	98	32	66	0

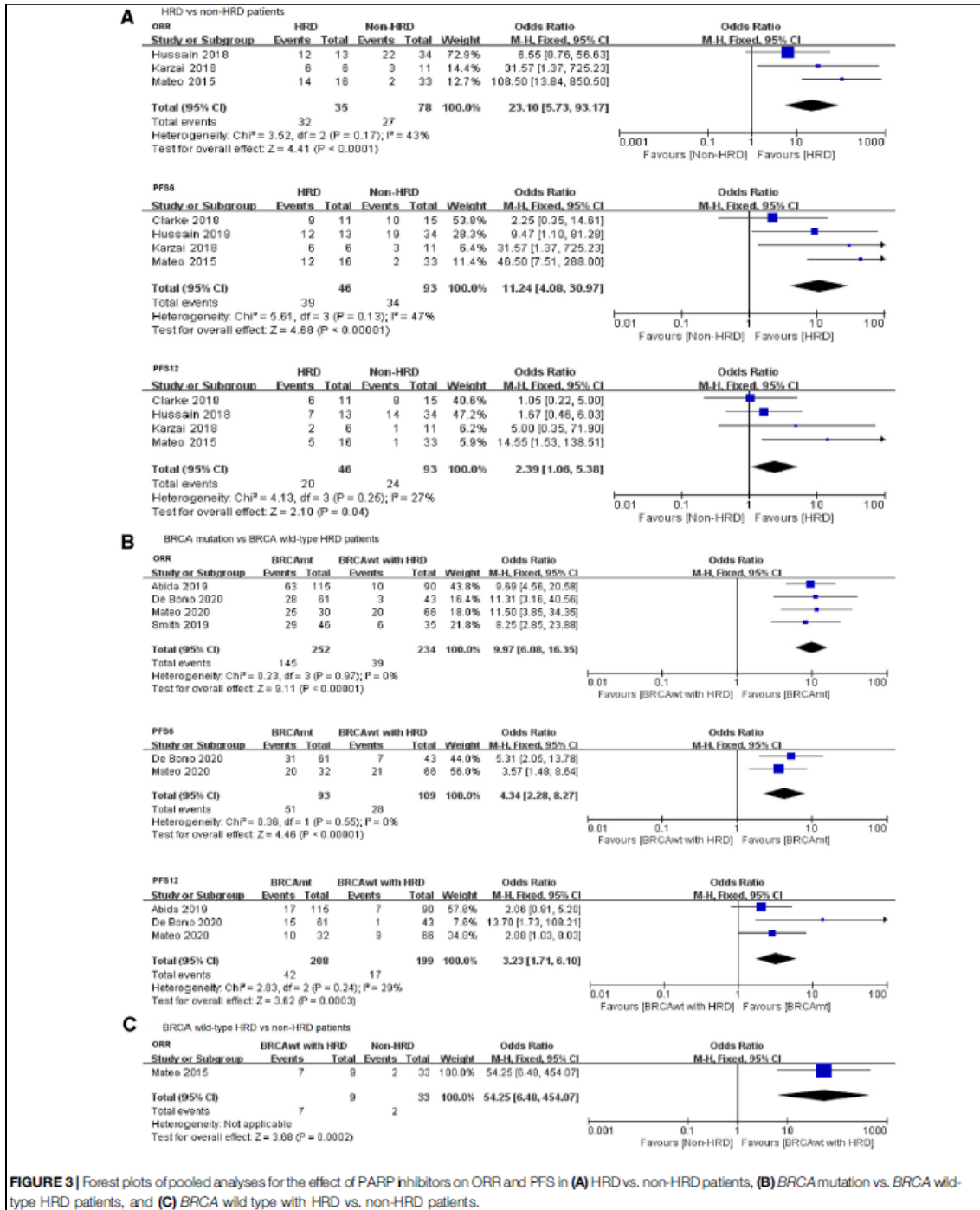
Note. NCT, *ClinicalTrials.gov* identifier; BRCAm, BRCA mutation; BRCAwt, BRCA wild type; HRD, homologous recombination deficiency.

### Qualität der Studien:



Studienergebnisse:





### Anmerkung/Fazit der Autoren

Our findings confirmed that mCRPC patients with mutations in genes related to the HR DNA repair pathway are more likely to benefit from PARP inhibitor treatment when compared with non-HRD patients, suggesting that HRD-related gene aberrations can be used as a predictive biomarker to guide clinical decision making. Also, based on the magnitude of benefit of PARP inhibitors and the genetic status of patients, we could rank the subgroups of mCRPC patients in the following order: BRCA-mutant HRD > HRD without BRCA mutation > non-HRD; these results can help identify a suitable subpopulation who may benefit from PARP inhibitors and determine an appropriate control arm for future clinical trials. In addition, more emphasis needs to be placed on the different roles of BRCA1 and BRCA2 mutations.

#### Kommentare zum Review

- Z.T. nicht zugelassene AM berücksichtigt

### 3.3 Leitlinien

---

#### **Leitlinienprogramm Onkologie, 2021 und Leitlinienreport [7,8,16].**

*Federführende Fachgesellschaft: Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)*

S3-Leitlinie Prostatakarzinom; Langversion 6.2

#### **Zielsetzung/Fragestellung**

Die interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms ist ein evidenz- und konsensbasiertes Instrument, um Früherkennung, Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms zu verbessern.

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium-trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt-trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz-trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt-trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Die Leitlinie (Version 6.2 Oktober 2021) ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig (11.05.2024). Vorgesehen sind regelmäßige modulare Aktualisierungen in einem 3-jährlichen Abstand.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Für die Version 6.0 der Leitlinie erfolgten systematische Literaturrecherchen zu insgesamt 16 Fragestellungen nach aggregierter Evidenz sowie randomisierten, kontrollierten Studien, teilweise in Form von Update-Recherchen. Die Recherchen wurden in Medline via Pubmed und der Cochrane-Datenbank durchgeführt. Ergänzend erfolgte eine systematische freie Suche in den Referenzlisten der ermittelten Studien. (Methodikernotiz: unterschiedliche Suchzeiträume jeweils angegeben; häufig: 18.09.2020)
- Recherche zur 4. Aktualisierung 2018: Zu allen Fragestellungen erfolgte eine spezifische systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Medline (Pubmed) und den Datenbanken der Cochrane Library (Methodikernotiz: unterschiedliche Suchzeiträume jeweils angegeben). Es wurden außerdem Studien berücksichtigt, die in Referenzlisten bekannter Studien oder durch Hinweise aus der Leitliniengruppe identifiziert wurden.

##### LoE

- Die Klassifikation der Evidenz erfolgte nach den Kriterien des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (siehe Tabelle 2).

**Tabelle 2: Schema der Evidenzklassifikation| des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)**

Klasse	Beschreibung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2-	Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nicht-analytische Studien, z. B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

### GoR

- Die Empfehlungsstärken drücken aus, wie sicher sich die Leitliniengruppe ist, dass der größte Teil der beschriebenen Patienten von einer Intervention profitiert. Dies richtet sich nach:
  - der Aussagekraft der Evidenz, beurteilt an Hand von: Studienqualität bzw. Verzerrungsrisiko, Konsistenz der Studienergebnisse, Übertragbarkeit, ggf. Kenntnis/Wahrscheinlichkeit von nicht veröffentlichten Studien zum selben Thema;
  - dem Nutzen-Schaden-Verhältnis;
  - alternativen Handlungsoptionen;
  - den Behandlungszielen und Präferenzen;
  - der Umsetzbarkeit im klinischen Alltag, in verschiedenen Versorgungseinstellungen/Sektoren;
  - ethische, rechtliche sowie sonstigen Erwägungen

**Tabelle 3 Einstufung der Empfehlungen**

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	Soll
B	Empfehlung	Sollte
0	Empfehlung offen	kann

- Als Expertenkonsens (EK) werden Empfehlungen bezeichnet, zu denen keine Recherche nach Literatur durchgeführt wurde. In der Regel adressieren diese Empfehlungen Vorgehensweisen der guten klinischen Praxis, zu denen keine wissenschaftlichen Studien notwendig sind bzw. erwartet werden können.

## Empfehlungen

### 7.4. Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC)

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.26.	<p>Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom sollen über folgende Inhalte aufgeklärt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Heilung kann nicht erreicht werden.</li> <li>• Für die weitere Behandlung stehen verschiedene Optionen zur Verfügung.</li> </ul>	A	4	EK
7.27.	Bei Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration sollten die therapeutischen Optionen und das therapeutische Vorgehen interdisziplinär beraten und festgelegt werden.	B	4	EK
7.28.	<p>Folgende für eine Therapieentscheidung ausschlaggebende Faktoren sollen bedacht werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptomatik</li> <li>• Nebenwirkungen der Therapieoptionen</li> <li>• Patientenpräferenz</li> <li>• Komorbidität, Lebenserwartung und Lebensqualität</li> <li>• Progressionsdynamik</li> <li>• Lokalisation von Metastasen und generelle Tumormlast.</li> </ul>	A	4	EK
7.29.	Behandlungsfähigkeit für Chemotherapie ist keine eindeutig definierte Variable. Es fehlen daher Grenzwerte, ab denen Behandlungsfähigkeit gegeben bzw. nicht gegeben ist.	ST	4	EK
7.30.	Ein Geriatrisches Assessment ist zur Entscheidungsfindung vor Einleitung einer tumorspezifischen Therapie bei multimorbiden Patienten über 70 Jahre hilfreich.	ST	4	EK
7.31.	Bei Patienten mit progredienter Erkrankung unter chirurgischer oder medikamentöser Kastrationstherapie soll der Serumtestosteronspiegel kontrolliert werden.	EK		

#### Hintergrundinformationen zu den Empfehlungen 7.26 - 7.28

Die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom hat sich in den letzten Jahren grundlegend gewandelt. Vor allem die Einführung neuer Arzneimittel zur systemischen Therapie hat in den verschiedenen Krankheitsstadien zu einer Verlängerung der Überlebenszeit geführt. Die Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms ist eine palliative Therapie. Dieser Tatsache ist bei der Indikationsstellung zur Therapie Rechnung zu tragen. Die Patienten sind entsprechend aufzuklären. Die therapeutischen Optionen betreffen verschiedene Fachdisziplinen. Zu einer interdisziplinären Tumorkonferenz beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom gehören Urologie, internistische Onkologie, Pathologie, Strahlentherapie und Radiologie, in Abhängigkeit von Symptomatik und zu diskutierender Therapieoption auch Nuklearmedizin, Orthopädie, Neurochirurgie oder andere Fachdisziplinen. Ziele der Therapie sind die Verlängerung der Überlebenszeit, die Linderung von Symptomen, die Verbesserung oder der Erhalt der Lebensqualität, sowie die Vermeidung von Komplikationen. Therapieassoziierte Nebenwirkungen sind kritisch gegen die Resultate der Therapie

abzuwägen. Die Entscheidungsfindung bedarf einer umfassenden Aufklärung des Patienten, in die alle für eine Therapieentscheidung abzuwägenden Aspekte einzubeziehen sind.

#### **Zu Statement 7.29**

Chemotherapie ist eine Therapie mit relativ geringer therapeutischer Breite. Das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) ist auch bei standarddosierter Therapie die Regel und nicht die Ausnahme. Die Toxizität systemischer Therapie wird mittels Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) klassifiziert [<http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>]. Neben dieser objektiven Toxizität spielt die subjektive Belastung des Patienten eine wesentliche Rolle. Beide sind im Rahmen von Therapieentscheidungen (Fortsetzung der Therapie, Dosismodifikation und Therapieabbruch) strukturiert zu erfassen und zu gewichten. Therapeutische Belastungen werden eher in Kauf genommen, wenn die (vermeintlichen) Vorteile durch eine Therapie groß sind. Der Abbruch einer Therapie, eine hohe Rate an Toxizität und Dosismodifikationen sind daher Hinweise auf geringe Behandlungsfähigkeit.

#### **Zu Statement 7.30**

Da Altern ein sehr heterogen verlaufender Prozess ist und der konventionellen klinischen Anamneseerhebung und körperlichen Untersuchung altersassoziierte Veränderungen häufig entgehen [809,810] und diese Veränderungen mit Outcome-Variablen assoziiert sind [811], wird bei Patienten mit Krebserkrankungen ab einem Alter von 70 Jahren, die Durchführung eines Assessments vor Beginn einer Chemotherapie von nationalen und internationalen Fachgesellschaften empfohlen [812–815]. Spezifische Empfehlungen für Patienten mit Prostatakarzinom sind seitens der Internationalen Gesellschaft für Geriatrische Onkologie (SIOG) ausgesprochen worden [419,816]

In der CRASH (Chemotherapy Risk Assessment for High Aged Patients) Studie analysierten Extermann et al. Variablen, die mit dem Auftreten von Grad 3-4 nichthämatologischen Toxizitäten und Grad 4 hämatologischen Toxizitäten nach CTCAE Kriterien assoziiert waren [817]. Es wurden 518 Patienten im Alter von 70 Jahren und älter eingeschlossen, die mit einer Chemotherapie behandelt wurden [817]. Mit folgenden Variablen ließen sich 4 Risikogruppen (niedrig = 7 %; mittel-niedrig = 23 %; mittel-hoch = 54 % und hoch = 100 %) für das Auftreten von Grad 4 hämatologischen Toxizitäten bilden: Lymphozyten, ASAT, Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL), LDH, diastolischer Blutdruck und MAX-2 Wert der Chemotherapie [817]. Für das Auftreten von Grad 3-4 nicht-hämatologischen Toxizitäten ließen sich 4 Risikogruppen (niedrig = 33 %; mittel-niedrig = 46 %; mittel-hoch = 67 % und hoch = 93 %) mit den Variablen: Hb, Albumin, Kreatinin-Clearance, ECOG-PS, Mini-Mental-Status-Examination (MMSE), Mini-Nutritional-Assessment (MNA) und MAX-2 Wert der Chemotherapie bilden [817]. Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> KOF 3-wöchentlich ist mit einem Punktwert von 2 im CRASH-Score, Docetaxel 35 mg/m<sup>2</sup> KOF wöchentlich mit einem Wert von 0 im CRASH-Score zu veranschlagen [817].

In einer prospektiven Kohortenstudie, die 500 Patienten im Alter von 65 Jahren und älter einschloss, median 73 Jahre (Spanne 65–91 Jahre) untersuchten Hurria et al. Prädiktoren einer Chemotherapie assoziierten Toxizität Grad 3-5 [818]. Unter anderem waren Variablen des Geriatrischen Assessments (Mobilitätseinschränkung, Stürze, Hilfsbedürftigkeit in den Instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL), Einschränkung der sozialen Aktivitäten) waren Prädiktoren für ein niedriges, intermediäres oder hohes Risiko für das Auftreten von Grad 3-5 Toxizitäten [818].

In einer prospektiven Kohortenstudie, die Patienten im Alter von 70 Jahren und älter einschloss, welche eine Erstlinienchemotherapie erhalten sollten, analysierten Soubeyran et al. Variablen des Geriatrischen Assessment auf ihren Stellenwert zur Prädiktion des Sterbens innerhalb der ersten sechs Monate [819]. Eine fortgeschrittene Erkrankung, eine Einschränkung im Mini-Nutritional-Assessment und Einschränkungen der Mobilität waren mit der 6-Monatsmortalitätsrate assoziiert [819].

#### **Zu Empfehlung 7.31**

Hintergrund dieser Empfehlung ist die Tatsache, dass nur bei adäquater kastrationsäquivalenter Testosteronsuppression von einer androgenunabhängigen bzw. kastrationsresistenten Erkrankung ausgegangen werden kann. Daher wird ein Serumtestosteronspiegel unter 20-50 ng/dl angestrebt und dokumentiert (Definition der Kastrationsresistenz in Anlehnung an die EAU-Leitlinie: Serumtestosteron <50 ng/dl bei gleichzeitiger biochemischer [drei aufeinanderfolgende PSA-Anstiege mit einwöchigem Abstand, die zwei Anstiege um 50 % über Nadir ergeben, und ein PSA-Spiegel >2 ng/mL] oder radiologischer Progression [675,820]. Bei progredienter Erkrankung ist der Testosteronspiegel zu

kontrollieren. Die Progredienz der Erkrankung kann sich klinisch, biochemisch (s. Definition oben) oder in der Bildgebung zeigen.

## 7.4.2. Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC)

### 7.4.2.1. Asymptomatische oder gering symptomatische Patienten

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.34.	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung unter Androgendeprivation kann unter Aufklärung über Nutzen und Nebenwirkungen eine Umstellung der Behandlung angeboten werden. Die spezifischen Voraussetzungen und Nebenwirkungen der Therapien sollen dabei berücksichtigt werden.	0	4	EK
7.35.	Wenn sich ein Patient mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung gegen ein abwartendes Verhalten und für die Umstellung der Behandlung entschieden hat, soll eine der folgenden Optionen angeboten werden:  (alphabetische Reihenfolge) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon)</li> <li>• Docetaxel</li> <li>• Enzalutamid</li> </ul> Zur Differenzialtherapie siehe Empfehlungen 7.36. und 7.37..	A	1+	[384-387]
7.36.	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung sollte  (alphabetische Reihenfolge) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) oder</li> <li>• Enzalutamid</li> </ul> angeboten werden.	B	1+	[386,387]
7.37.	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung kann Docetaxel angeboten werden.	0	1+	[384,385]

#### Hintergrundinformationen zu Empfehlung 7.34 und 7.35

Die Gruppe der Patienten ohne vorherige Therapie mit einer neuen hormonellen Substanz (new hormonal agent) wird in den kommenden Jahren kleiner werden. Unter dem Begriff einer neuen hormonellen Substanz werden Abirateron, Apalutamid, Darolutamid oder Enzalutamid zusammengefasst. Da diese Patienten derzeit weiterhin eine relevante Population bilden, werden die Empfehlungen aus den vorherigen Fassungen dieser Leitlinie übernommen und ggf. mit aktualisierten Daten ergänzt.

Das Fortschreiten einer metastasierten Erkrankung beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom wird als Kontinuum gesehen. Ein Schwellenwert zur Umstellung der Therapie ist durch Studien nicht definiert. Die Entscheidung über den Zeitpunkt der Umstellung einer bisher durchgeführten Androgendeprivation zu weiterführenden Therapiemaßnahmen ist individuell zu treffen. Für Patienten, die sich für ein abwartendes Vorgehen entscheiden, stehen verschiedene Formen der Androgendeprivation zur Verfügung.



Basis der Empfehlungen 7.34 und 7.35 beim metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom sind Studien, die vor Einsatz der erweiterten Therapie beim hormonsensitiven Prostatakarzinom (siehe Kapitel 7.3) bzw. beim nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (siehe Kapitel 7.4.1) durchgeführt wurden.

Der vorherige Einsatz von Abirateron, Docetaxel oder Androgen-Pathway-Inhibitoren ist bei der Wahl der Folgetherapien im metastasierten Stadium zu berücksichtigen.

Zur Therapie von Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung liegen Daten randomisierter Studien zu Formen der Antihormontherapie mit Abirateron oder Enzalutamid, sowie der Chemotherapie mit Docetaxel vor. Die in der Leitlinie ab 2014 gelistete Immuntherapie mit Sipuleucel-T ist seit Mitte 2015 nicht mehr in Europa verfügbar. Abirateron und Enzalutamid wurden gegen Placebo, Docetaxel gegen Mitoxantron getestet. Abirateron wird standardmäßig in Kombination mit Prednison oder Prednisolon gegeben. Die Empfehlungen für diese Patientenpopulation beruhen auf den Einschlusskriterien für Therapie mit Docetaxel [835,837], Abirateron [836] und Enzalutamid [838] bei Patienten ohne Vortherapie in diesem Krankheitsstadium. Progrediente Erkrankung wurde in der Studie zu Abirateron als PSA-Progression gemäß der Kriterien der Prostate Cancer Clinical Trial Working Group (PCWG2) [839] oder bildgebenden Progress definiert, in der Enzalutamid-Studie als PSA- und/oder bildgebenden Progress und in der Docetaxel-Studie als PSA-Progression (steigende Werte in drei aufeinanderfolgenden Messungen) oder bildgebenden Progress. In die Abirateron- ebenso wie in die Enzalutamid-Studie wurden nur Patienten mit einem Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)-Score von 0-3 als stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden eingeschlossen. Ob eine Chemotherapie mit Docetaxel schon bei asymptomatischen Patienten mit alleinigem PSA-Anstieg oder bei durch Bildgebung nachgewiesener Progression zu beginnen ist, ist Gegenstand kontroverser Diskussionen. In der Subgruppenanalyse von TAX-327 [837,840] wurde auch bei Patienten ohne Schmerzsymptomatik, bei Patienten ohne viszerale Metastasierung und bei Patienten mit minimal symptomatischer Erkrankung eine Verlängerung der Überlebenszeit im Vergleich zu Mitoxantron erzielt. Eine randomisierte kontrollierte Studie zum Nutzen einer frühen Therapie bei asymptomatischen Patienten versus späterer Therapie bei symptomatischen Patienten gibt es bisher nicht.

### Zu Empfehlung 7.36

Der selektive 7 $\alpha$ -Hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17)-Hemmer Abirateron bewirkt eine extragonadale Hormonsuppression. Die COU-AA-302 Studie (n = 1088) zeigte einen Überlebensvorteil für Abirateron in Kombination mit Prednison im Vergleich zu Placebo mit Prednison (medianes Gesamtüberleben: 34,7 vs. 30,3 Monate, HR: 0,81, 95 % KI: 0,70-0,93, p = 0,0033) [841]. Das vordefinierte Signifikanzniveau (0,001) wurde in dieser Studie nicht erreicht. Da bei Progredienz der Erkrankung ein Crossover vom Placebo- zum Abirateron-Arm erlaubt war, ist die Aussagefähigkeit des Endpunktes Überlebenszeit eingeschränkt. Darüber hinaus war die weiterführende Therapie bei Progredienz nach Abirateron nicht definiert. In der Zulassungsstudie [836] wird zum Zeitpunkt der zweiten Interimanalyse eine Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit von etwa acht Monaten berichtet. Im Vergleich zu Placebo zeigte Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) in der Interimanalyse einen signifikanten Effekt auf verschiedene Endpunkte (progressionsfreies Überleben, biochemische und bildgebende Remission, Symptomatik und Lebensqualität). In der finalen Analyse werden dagegen keine Angaben zum progressionsfreien Überleben und den weiteren o.g. Endpunkten gemacht. Eingeschlossen wurden nur Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1). Patienten mit viszeralen Metastasen wurden nicht in die Studie eingeschlossen. In der Zulassungsstudie [836] hatten 33 % (n = 178) der Patienten mit Abirateron plus Prednison und 26 % (n = 142) der Patienten mit Placebo plus Prednison mindestens eine schwerwiegende Nebenwirkung. In der finalen Publikation [841] werden als häufigste schwerwiegende Nebenwirkungen Herzerkrankungen (8 vs. 4 %), erhöhte ALT-Werte (6 vs. <1 %) und Bluthochdruck (5 vs. 3 %) genannt [841]. Sehr häufige Nebenwirkungen (> 10 %) unter Abirateron sind laut EMA-Dokument Harnwegsinfektionen, Hypokaliämie, Hypertonie und periphere Ödeme; Herzerkrankungen, Hepatotoxizität und Frakturen sind weitere wichtige Nebenwirkungen [842]. Abirateron ist in Kombination mit Prednison/Prednisolon zugelassen zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist [842].

Enzalutamid hemmt den Androgenrezeptor-Signalweg auf unterschiedlichen Ebenen. Neben der Hemmung des Androgenrezeptors verhindert Enzalutamid dessen Translokation in den Zellkern, die DNA-Bindung sowie die Aktivierung von Kofaktoren. Die Zulassungsstudie PREVAIL umfasste 1.717 Chemotherapie-naive Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom. Es wurden nur Patienten in

gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) eingeschlossen. Im Gegensatz zur COU-AA302-Studie mit Abirateron war der Einschluss von Patienten mit einer viszeralen Metastasierung in der PREVAIL-Studie erlaubt. Bei Studienbeginn wiesen 11,2 % der Patienten im Enzalutamid- und 12,5% der Patienten im Placebo-Arm eine viszerale Metastasierung mit pulmonalen und/oder hepatischen Metastasen auf [843]. Sowohl in der Interimanalyse [838] als auch in der Langzeitanalyse zeigte sich ein Überlebensvorteil für Enzalutamid gegenüber Placebo [844] (medianes Gesamtüberleben: 35,3 vs. 31,3 Monate, HR: 0,77, 95 % KI: 0,67-0,87,  $p=0,0002$ ). Das als koprimärer Endpunkt definierte radiologisch progressionsfreie Überleben wurde lag unter Enzalutamid bei 20 Monaten vs. 5,4 Monaten im Kontrollarm (HR 0,32;  $p<0,00001$ ) [844]. Unter den sekundären Endpunkten wurden patientenrelevante signifikante Unterschiede zwischen Enzalutamid- und Placebo-Arm gefunden (Zeit bis zum ersten SRE, Dauer bis zu einer Verschlechterung der Lebensqualität oder Beginn einer Opiat-Therapie als Surrogat-Parameter für Schmerz). Sehr häufige Nebenwirkungen unter Enzalutamid sind Hitzewallungen (HR = 2,29) und Kopfschmerzen [844]. Zu den häufigen Nebenwirkungen zählen Neutropenie, visuelle Halluzinationen, Angst, kognitive Störung, Gedächtnisstörung, Hypertonie, trockene Haut, Juckreiz, Frakturen, Stürze. In der Arzneimittel-Information [845] wird außerdem auf Interaktionen mit CYP2C8- und CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren hingewiesen. Ein möglicher Einfluss von Enzalutamid auf andere Arzneimittel wird für 14 Arzneimittelgruppen gelistet. Enzalutamid ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist [846].

Unsicherheit herrscht derzeit noch zur Sequenztherapie [847,848]. Überlegungen und Empfehlungen sind in Kapitel 7.4.2.3 zusammengefasst.

### Zu Empfehlung 7.37

Die TAX-327 Studie ( $n=1.006$ , Karnofsky-performance status  $\geq 60\%$ ) zeigte einen Überlebensvorteil von 2,9 Monaten (Spanne null bis sieben Monate) bei dreiwöchentlicher Gabe von Docetaxel im Vergleich zu den beiden anderen Armen (wöchentlich Docetaxel niedriger dosiert, dreiwöchentlich Mitoxantron; Randomisierung 1:1:1) für die Gesamtgruppe [835,837]. 45 % der Patienten waren zu Beginn der Studie symptomatisch (Schmerzen definiert als ein Wert  $\geq 2$  auf der Present Pain Intensity (PPI) Skala oder ein Wert  $\geq 10$  auf dem Analgesic Score). 13 % der Patienten hatten einen Karnofsky performance status  $\leq 70\%$ . Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 20 % der Patienten in den Zulassungsstudien auftraten, waren: Alopezie (65 %), Fatigue (53 %), Übelkeit/Erbrechen (42 %), Neutropenie (32 %), Diarrhoe (32 %), sensorische Neuropathie (30 %), Onychodystrophie (30 %). Der Anteil Therapie-assoziiertes Todesfälle lag bei 0,3 %. Signifikant mehr Patienten, die Docetaxel erhalten haben, berichteten von einer Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu Mitoxantron, die medianen Veränderungen waren aber gering [835]. In der TAX-327 Studie war neben der dreiwöchigen Gabe auch die wöchentliche Gabe mit einer medianen Verlängerung des Gesamtüberlebens (0,9 Monate, n. s.) im Vergleich zu Mitoxantron verbunden [835]. Eine weitere Studie zeigte einen Überlebensvorteil einer zweiwöchigen im Vergleich zu einer dreiwöchigen Gabe von Docetaxel und eine niedrigere Rate schwerwiegender Nebenwirkungen, insbesondere von Neutropenien [849]. Da die Studie im Vergleich zu anderen Studien mit Docetaxel eine relativ kurze Überlebenszeit für die dreiwöchentliche Gabe von Docetaxel gezeigt hat und zudem methodische Schwächen hat (z. B. Per Protocol Analyse), werden zweiwöchige und dreiwöchige Gabe gleichermaßen empfohlen. Docetaxel ist in Kombination mit Prednison / Prednisolon zur Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms zugelassen [850].

Die zurückhaltende Empfehlung für den Einsatz von Docetaxel berücksichtigt die höhere Rate schwerer Nebenwirkungen unter Docetaxel.

#### Literatur:

384. Tannock, I.F., et al., Docetaxel Plus Prednisone or Mitoxantrone Plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer, *N Engl J Med*, 2004. 351(15): p. 1502–1512. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470213>.
385. Berthold, D.R., et al., Docetaxel Plus Prednisone or Mitoxantrone Plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer: Updated Survival in the TAX 327 Study, *J Clin Oncol*, 2008. 26(2): p. 242–245. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182665>.
386. Ryan, C.J., et al., Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer Without Previous Chemotherapy, *N Engl J Med*, 2013. 368(2): p. 138–148. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23228172>.
387. Beer, T.M., et al., Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer Before Chemotherapy, *N Engl J Med*, 2014. 371(5): p. 424–433. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24881730>.

### 7.4.2.2. Symptomatische Patienten

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.38.	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, symptomatischer progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand soll eine systemische Therapie, bei Bedarf in Kombination mit symptombezogener und supportiver Therapie, angeboten werden. Zur Differenzialtherapie siehe Empfehlungen 7.39., 7.40., 7.41..	A	1+	[384-386,388].
7.39.	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, symptomatischer und progredienter Erkrankung kann Docetaxel in zwei- oder drei-wöchigen Dosierungsschemata angeboten werden.	0	1+	[384,385]
7.40.	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, symptomatischer und progredienter Erkrankung kann (alphabetische Reihenfolge) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) oder</li> <li>• Enzalutamid</li> </ul> angeboten werden.  Patienten sollen darüber aufgeklärt werden, dass in der Zulassungsstudie nur Patienten mit gering symptomatischer Erkrankung behandelt wurden.	0  A	1+	[386,387]
7.41.	Patienten mit kastrationsresistenter, symptomatischer, progredienter Erkrankung und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG $\geq$ 2, Karnofsky-Index < 70) soll eine symptombezogene Therapie angeboten werden.	A	4	EK
7.42.	Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG $\geq$ 2, Karnofsky-Index < 70) kann zusätzlich eine der folgenden Therapieoptionen angeboten werden: (alphabetische Reihenfolge) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon)</li> <li>• Chemotherapie, wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist</li> <li>• Enzalutamid</li> <li>• Steroide (Dexamethason, Prednisolon, Prednison)</li> </ul>	0	4	EK auf der Grundlage von: [384-387]

#### Hintergrundinformationen Zu Empfehlung 7.38

Auch bei symptomatischen Patienten wird die Gruppe der Erkrankten ohne vorherige Therapie mit einer neuen hormonellen Substanz (new hormonal agent) in den kommenden Jahren kleiner werden. Unter dem Begriff einer neuen hormonellen Substanz werden Abirateron, Apalutamid, Darolutamid oder Enzalutamid zusammengefasst. Da diese Patienten derzeit weiterhin eine relevante Population bilden, werden die Empfehlungen aus den vorherigen Fassungen dieser Leitlinie übernommen und mit aktualisierten Daten ergänzt.

Die Therapieoptionen für Patienten mit symptomatischer Erkrankung und gutem Allgemeinzustand werden in den Empfehlungen 7.38 – 7.39 behandelt. Ein guter Allgemeinzustand wird von der Leitliniengruppe definiert als ECOG < 2 oder Karnofsky-Index  $\geq$  70 %. Die Beschreibung der lokalen Therapieverfahren bei Knochenmetastasen finden sich im Kapitel 7.6 „Therapie von Knochenmetastasen“. In den Studien, die die weiteren Therapieoptionen untersuchen, wurden unterschiedliche Einschlusskriterien verwendet, daher sind die Ergebnisse nur schwer vergleichbar. Vergleichende Studien oder Studien zu Kombinationen der Therapieoptionen liegen bisher nicht vor.

Patienten mit Z. n. initialer Hormon-Chemotherapie oder intensivierter Hormontherapie mit Abirateron (+ Prednison oder Prednisolon) oder Apalutamid (ggf. noch Enza in Abhängigkeit des Zulassungsstatus) stellen in diesem Zusammenhang eine Gruppe dar, für die formal keine Datenlage im Rahmen von Studien existiert, da dieser Therapieansatz zum Zeitpunkt der Rekrutierung dieser Studien noch nicht existierte. Dennoch wird hier ein Analogieschluss von der Leitliniengruppe favorisiert.

#### **Zu Empfehlung 7.39**

Die Studienlage zu Docetaxel bei Patienten ohne Vortherapie in diesem Krankheitsstadium ist im Hintergrundtext zu Empfehlung 7.37 dargestellt.

#### **Zu Empfehlung 7.40**

Die Studienlage zu Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) und Enzalutamid bei Patienten ohne Vortherapie in diesem Krankheitsstadium ist im Hintergrundtext zur Empfehlung 7.36 dargestellt. Beide Wirkstoffe sind nur für die Anwendung bei asymptomatischen oder mild symptomatischen Patienten zugelassen [842,846]. Mild symptomatisch bzw. asymptomatisch wurde in den Zulassungsstudien definiert als ein BPI-SF von < 3 als stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden.

#### **Zu Empfehlung 7.41 und 7.42**

Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand (ECOG  $\geq$  2, Karnofsky-Index < 70 %) und Patienten mit Einschränkungen im Geriatrischen Assessment weisen eine eingeschränkte Behandlungsfähigkeit auf. Es gibt keine randomisierten Studien für die Therapie von Patienten mit progredienter Erkrankung und einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG  $\geq$  2). In den Studien zu Abirateron (ECOG: 0-1), Docetaxel (Karnofsky-Index  $\geq$  60 %), Enzalutamid (ECOG: 0-1) waren keine oder nur wenige Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand eingeschlossen. Daher wird für diese Patienten eine symptombezogene Therapie empfohlen. Des Weiteren können zusätzlich verschiedene Therapieoptionen angeboten werden. Hinweise bzw. Einschränkungen bei den Therapieoptionen werden in den Hintergrundtexten zu den Empfehlungen 7.38-7.40.

Nur wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist, kann eine Chemotherapie mit Docetaxel angeboten werden. Die Studienlage zu Docetaxel als Erstlinientherapie ist im Hintergrundtext zu Empfehlung 7.37 dargestellt.

### **7.4.2.3. Therapiesequenz nach Vortherapie mit mindestens einer neuen hormonellen Substanz (new hormonal agent)**

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.43.	Patienten mit Progress unter einer neuen hormonellen Substanz (new hormonal agent) sollte ein Wechsel der Therapiestrategie angeboten werden.	B	4	EK auf der Grundlage von [389]
7.44.	Patienten mit Progress nach einer Vortherapie, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, soll eine Testung auf BRCA 1/2 -Mutationen angeboten werden.	A	1-	[390,391]
7.45.	Bei Nachweis einer BRCA1/2 Mutation soll eine Therapie mit Olaparib angeboten werden.	A	1-	[390,391]

#### **Hintergrundinformationen Zu Empfehlung 7.43**

Der Nachweis der Wirksamkeit neuer hormoneller Substanzen beim hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinom sowie beim hoch Risiko nmCRPC (MOCRPC) beeinflusst - ebenso wie der Einsatz von Docetaxel beim metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom - die gesamte Sequenz der Folgetherapien. Unter dem Begriff einer neuen hormonellen Substanz werden Abirateron, Apalutamid, Darolutamid oder Enzalutamid zusammengefasst.

Die Wahl der jeweiligen Therapieoption richtet sich nach dem patientenindividuellen Therapieziel auf der Basis des Shared-Decision-Making von Patient und Arzt unter Berücksichtigung der Vortherapie und sorgfältiger Abwägung von Nutzen und potenziellem Schaden.

Hierbei sind insbesondere auch die Ergebnisse der Studien zum Wechsel des Wirkprinzips (Mode of Action) mit Einsatz von Cabazitaxel [852] oder von Olaparib [853,854] nach Vortherapie mit einem der neueren Androgenrezeptor-gerichteten Therapien zu berücksichtigen. Ein Wechsel des Therapieprinzips wird auch durch molekularbiologische Untersuchungen zu Resistenzmechanismen gegen eine gegen den Androgen-Rezeptor gerichtete Therapie gestützt [855,856], so dass Empfehlung 7.45 allgemein als Expertenkonsens formuliert wurde. Weitere Ausführungen zur Sequenztherapie finden sich in Empfehlung 7.52.

Die Empfehlungen beruhen auf den Einschlusskriterien der jeweiligen Zulassungsstudien sowie ggf. nachfolgender Daten.

#### **Zu Empfehlung 7.44**

Bisher richtet sich die Indikation zur systemischen antineoplastischen Therapie beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom nach laborchemischen, radiologischen und klinischen Kriterien. Das ändert sich aktuell. In bis zu 30 % der Patienten mit Prostatakarzinom werden in den Tumorzellen genetische Aberrationen gefunden, die den physiologischen Mechanismus der DNS-Reparatur beeinflussen [857]. Am häufigsten sind dabei Alterationen im BRCA2- (BRCA2) Gen, aber auch das BRCA1-Gen ist betroffen. Dabei können die Genveränderungen sowohl hereditär bei Trägern von Keimbahnmutationen sein als auch einen somatischen Ursprung aufweisen mit einer erworbenen auf das Tumorgewebe beschränkten Alteration. Patienten mit BRCA1- oder BRCA2-Mutationen weisen ein erhöhtes Risiko für eine Prostatakarzinom-Erkrankung auf; die Prognose der Patienten wird als ungünstiger eingestuft [858,859]. Gleichzeitig bietet die Biologie der BRCA-mutierten Tumorzelle einen Ansatz für gezielte Therapie mit der Poly(ADP-ribose) Polymerasen (PARP) Inhibitoren. PARP-Inhibitoren wurden zuerst beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom, dann auch beim fortgeschrittenen Mamma- oder Pankreaskarzinom mit Nachweis von BRCA1/2-Mutationen zugelassen.

Grundlage für die Empfehlung einer Testung auf BRCA1/2-Mutationen ist PROfound, eine internationale, multizentrische, randomisierte Studie zum Vergleich der Wirksamkeit von Olaparib versus Placebo bei Patienten mit Nachweis eines DNA-Reparaturmechanismusdefekts in den homologen Rekombinations-Reparaturgenen [853,853]. Da eine klinisch bedeutsame Wirksamkeit von Olaparib in der PROFOUND-Studie nur bei Patienten mit BRCA1/2 Mutationen nachgewiesen wurde, wurde eine Testung auf die anderen genetischen Alterationen nicht in diese Empfehlung aufgenommen. Dies gilt auch für die ATM-Mutationen der Kohorte A.

Die Empfehlung zur BRCA1/2-Testung richtet sich an Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen bereits eine Therapie mit neuen hormonellen Substanzen (new hormonal agents) durchgeführt wurde. Unter dem Begriff einer neuen hormonellen Therapie werden Abirateron, Apalutamid, Darolutamid oder Enzalutamid zusammengefasst. Falls eine solche Therapie zuvor nicht eingesetzt wurde, ist diese aufgrund der Einschlusskriterien der PROFOUND-Studie und dem darauf beruhenden Zulassungstext vor einem möglichen Einsatz von Olaparib und damit auch vor einer BRCA1/2-Testung indiziert [860].

#### **Zu Empfehlung 7.45**

Olaparib ist ein PARP-Inhibitor. Es wurde im November 2020 in der EU als Monotherapie für Patienten mit einem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und BRCA1/2-Mutation (in der Keimbahn und/ oder somatisch) zugelassen, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist. Olaparib wird oral eingenommen.

Basis der Zulassung war die PROfound-Studie. In PROfound wurden 387 Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom, nach Progress unter Abirateron oder Enzalutamid, und mit Nachweis von Mutationen in BRCA1, BRCA2 oder ATM (Kohorte A) oder in 12 selteneren HRR-Mutationen (Kohorte B) eingeschlossen [853,854]. Dabei hatten ca. 60 % der Patienten bei Studieneinschluss bereits eine Taxan-haltige Chemotherapie erhalten, ca. 20 % der Patienten waren mit beiden Androgen-Rezeptor gerichteten Medikamenten vorbehandelt. Randomisiert wurde zwischen Olaparib oder Abirateron/Enzalutamid im Verhältnis 2:1 zugunsten des Olaparib-Arms [854,853]. Die Wahl zwischen Abirateron oder Enzalutamid erfolgte durch den behandelnden Arzt. Olaparib führte gegenüber Abirateron/Enzalutamid in der Kohorte A (BRCA1/2; ATM) zur Steigerung der Ansprechrate (33 vs. 2 %; Odds Ratio (OR) 20,86;  $p < 0,001$ ), zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (7,4 vs. 3,6 Monate; Hazard Ratio (HR) 0,34;  $p < 0,001$ ) und zur Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit (19,1 vs. 14,7 Monate; HR 0,69;  $p = 0,02$ ) [853,854]. Ebenfalls verlängert wurde die Zeit bis zum Progress von Schmerzen (HR 0,44;  $p = 0,02$ ).

Eine Subgruppenanalyse zu den einzelnen Genalterationen zeigte einen Vorteil von Olaparib v.a. für Patienten mit BRCA1/2-Mutationen. Entsprechend beschränkt sich die Zulassung von Olaparib auf diese Gruppe.

Nebenwirkungen im Schweregrad CTCAE 3/4 traten unter Olaparib bei 51 vs. 38 % im Kontrollarm auf [853,854]. Häufigste Nebenwirkungen aller Schweregrade mit stärkerer Ausprägung als im Kontrollarm waren Anämie (46 %), Übelkeit (41 %), Fatigue (41 %), Appetitverlust (30 %), Diarrhoe (21 %), Erbrechen (18 %), Obstipation (18 %), Husten (11 %) und Dyspnoe (10 %) [853,854]. Bei 22 % der Patienten wurde die Dosierung von Olaparib aufgrund von Nebenwirkungen reduziert, bei 18 % der Patienten wurde die Therapie abgebrochen [853,854].

#### 7.4.2.4. Therapiesequenzen nach Docetaxel

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.46.	<p>Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel soll eine der folgenden Therapieoptionen, bei Bedarf in Kombination mit symptombezogener und supportiver Therapie, angeboten werden:</p> <p>(alphabetische Reihenfolge)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon)</li> <li>• Cabazitaxel</li> <li>• Enzalutamid</li> </ul> <p>Zur Differenzialtherapie siehe Empfehlungen 7.47. - 7.49..</p>	A	1+	[392-399]
7.47.	<p>Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel kann</p> <p>(alphabetische Reihenfolge)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) oder</li> <li>• Enzalutamid</li> </ul> <p>angeboten werden. In der jeweiligen Zulassungsstudie wurde eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt.</p>	0	1+	Abirateron: [392,393] Enzalutamid [395]
7.48.	<p>Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel kann Cabazitaxel angeboten werden. In der Zulassungsstudie wurde eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt.</p>	0	1+	[396]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.49.	<p>a. Radium-223 kann Patienten angeboten werden, die ein kastrationsresistentes, progredientes Prostatakarzinom mit symptomatischen ossären Metastasen (ohne bekannte viszerale Metastasen) sowie einen guten Allgemeinzustand aufweisen und die mindestens zwei vorausgehende systemische Therapieoptionen in dieser Indikation erhielten oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist.</p> <p>b. Radium-223 soll nicht in Kombination mit Abirateron und Prednison/ Prednisolon angewandt werden.</p>	0  A	1+	a. [388,400,401] b. [402]
7.50.	<p>Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung nach Chemotherapie mit Docetaxel und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG <math>\geq</math> 2, Karnofsky &lt; 70) kann zusätzlich zur symptombezogenen Therapie eine der folgenden Therapieoptionen angeboten werden:</p> <p>(alphabetische Reihenfolge)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon)</li> <li>• Chemotherapie, wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist</li> <li>• Enzalutamid</li> <li>• Steroide (Dexamethason, Prednisolon, Prednison)</li> </ul>	0	4	EK auf der Grundlage von Literatur zu 7.49. und [40,106,403].
7.51.	Für Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung in gutem Allgemeinzustand kann nach Ausschöpfen der empfohlenen Therapieoptionen (siehe Empfehlung 7.46.) ein Therapieversuch mit Lutetium-177-PSMA auf Basis der Empfehlung einer interdisziplinären Tumorkonferenz angeboten werden.	0	3	[404-411]

#### Hintergrundinformationen Zu Empfehlung 7.46

Die Empfehlung beruht auf den Einschlusskriterien der Zulassungsstudien zu Abirateron, Cabazitaxel und Enzalutamid und Radium-223. Die Zulassungsstudien werden in den Empfehlungen 7.47 und 7.49 diskutiert. Ein guter Allgemeinzustand wurde von der Leitliniengruppe definiert als ECOG 0-1 oder Karnofsky  $\geq$  70.

Zur Abwägung einer Chemotherapie mit Cabazitaxel versus Abirateron/Enzalutamid verweisen wir auf die Daten der CARD-Studie, siehe Hintergrundtext zu Empfehlung 7.48 [852]. Eine Docetaxel-Retherapie ist möglich bei Patienten, die auf eine Vorbehandlung gut und mit wenigen Nebenwirkungen angesprochen haben. Eine Docetaxel-Retherapie erfolgt individualisiert. Daten randomisierter Studien mit Festlegung von Selektionskriterien liegen nicht vor.

#### Empfehlung 7.47

Unter Therapie mit Abirateron wurde nach einem medianen Follow-up von ca. zwölf Monaten in einer Interimsanalyse eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um im Median 3,9 Monate im Vergleich zu Placebo gezeigt [861]. In die randomisierte kontrollierte Studie (1.195 Patienten, 2:1-Randomisierung) waren asymptomatische und symptomatische Patienten mit sehr gutem Allgemeinzustand einbezogen (90 % ECOG 0-1), die vorher mindestens eine Chemotherapie erhalten hatten. Die Raten an Nebenwirkungen sind im Vergleich zu einer Chemotherapie geringer. Die Nebenwirkungen gründen vor allem auf der mineralokortikoiden Wirkung des Medikaments, zu nennen sind insbesondere Hypokaliämie, Hypertonie

und Flüssigkeitsretention/Ödeme. In der Folgeauswertung [862] verstärkte sich der Vorteil bei einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit von im Median 4,8 Monaten (15,8 Monate versus 11,2 Monate; HR: 0,74, 95 % KI: 0,64–0,86;  $p < 0,001$ ). Im Vergleich zu Placebo zeigte Abirateron einen signifikanten Effekt auf verschiedene Endpunkte (progressionsfreies Überleben, biochemische und bildgebende Remission und Symptomatik) [863]. Bei Patienten mit niedrigen Lebensqualitätswerten zu Beginn der Studie verbesserte sich die Lebensqualität bei mehr Patienten, die Abirateron erhielten im Vergleich zu Placebo (definiert als eine Verbesserung des FACT-P um 10 Punkte). Abirateron ist in Kombination mit Prednison / Prednisolon zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist, zugelassen [842].

Zur erneuten Therapie mit Abirateron, falls dieses bereits vor der Therapie mit Docetaxel eingesetzt wurde, sind derzeit keine Daten verfügbar.

Der Androgenrezeptorblocker Enzalutamid zeigte in einer randomisiert kontrollierten Studie mit 1.199 Patienten (2:1 Randomisierung) in gutem Allgemeinzustand (EGOG 0-2) mit progredienter Erkrankung nach Therapie mit Docetaxel einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben von im Median 4,8 Monaten (18,4 Monaten versus 13,6 Monaten unter Placebo; HR: 0,63, 95 % KI: 0,53-0,75;  $P < 0,001$ ) [864]. Unter anderem waren Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen Krampfanfall von der Studie ausgeschlossen. Im Vergleich zu Placebo verlängerte Enzalutamid das progressionsfreie Überleben (8,3 Monate vs. 2,9 Monate; HR: 0,40, 95 % KI: 0,35-0,47,  $p < 0,001$ ) und die Zeit bis zur PSA-Progression (8,3 Monate vs. 3,0 Monate; HR: 0,25, 95 % KI: 0,20-0,30,  $p < 0,001$ ) und verbesserte die Lebensqualität (definiert als eine Verbesserung des FACT-P um 10 Punkte). Sehr häufige Nebenwirkungen in der klinischen Phase III Studie waren Kopfschmerzen und Hitzewallungen. Krampfanfälle traten nur bei Patienten im Enzalutamid-Arm ( $n = 6$ , 0,8 %) auf. Enzalutamid ist seit Juni 2013 zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom zugelassen, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet [846].

#### **Zu Empfehlung 7.48**

Zum Einsatz von Cabazitaxel liegen Daten von drei randomisierten Studien vor. In der Zulassungsstudie wurde Cabazitaxel im Unterschied zu Abirateron und Enzalutamid (jeweils gegen Placebo) versus Mitoxantron (jeweils in Kombination mit Prednison) getestet. Die Randomisierung erfolgte 1:1. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 67,5 Jahren und es wurden überwiegend (ca. 92 %) Patienten mit ECOG 0-1 eingeschlossen. Die eingeschlossenen Patienten wiesen alle eine ausgeprägte Metastasierung auf. Im Vergleich zu Mitoxantron wurde unter Cabazitaxel eine mittlere Lebensverlängerung um 2,4 Monate (15,1 Monate vs. 12,7 Monate, HR: 0,70; 95 % KI: 0,59-0,83,  $p < 0,0001$ ) und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um 1,4 Monate (2,8 Monate vs. 1,4 Monate, HR: 0,74; 95 % KI: 0,64-0,86,  $p < 0,0001$ ) erreicht [865]. Signifikante Effekte auf weitere Endpunkte (Tumor Response und PSA-Response) konnten gezeigt werden, wohingegen die Unterschiede in der Symptomatik nicht signifikant waren. Daten zur Lebensqualität liegen nicht vor. Die Leitliniengruppe will besonders auf die potentiellen Nebenwirkungen des Medikaments hinweisen, v. a. febrile Neutropenie. Dies schließt auch behandlungsbedingte Todesfälle ein. In der deutschen Behandlungsrealität ist die Therapie-assoziierte Mortalität niedriger als in der Zulassungsstudie [874].

In der PROSELICA-Studie mit 1.200 Patienten wurde eine niedrigere Dosierung von 20mg/m<sup>2</sup> mit der bislang empfohlenen Cabazitaxel-Dosierung von 25mg/ m<sup>2</sup> randomisiert verglichen. Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt und konnte zeigen, dass die niedrigere Dosierung weder bezüglich des Gesamtüberlebens noch bezüglich des progressionsfreien Überlebens unterlegen ist. Gleichzeitig wies die reduzierte Dosierung von 20mg/ m<sup>2</sup> ein deutlich günstigeres Nebenwirkungsprofil als die bislang eingesetzte Standarddosierung auf. So konnte insbesondere die Rate febriler Neutropenien deutlich gesenkt werden (2,1 % vs. 9,2 %). Ebenso wurden deutlich weniger Hämaturie, Diarrhoe und Fatigue beobachtet [875]. Beim Einsatz von Cabazitaxel ist ein sorgfältiges Monitoring und Erfahrung im Umgang mit Chemotherapien unerlässlich. Eine Verabreichung von Cabazitaxel erfolgt nur durch erfahrene Ärzte, wobei ein sorgfältiges Monitoring unerlässlich ist. Cabazitaxel ist zugelassen in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind [876].

In der CARD-Studie wurden insgesamt 255 Patienten randomisiert mit Cabazitaxel 25mg/m<sup>2</sup> alle drei Wochen oder Abirateron (+ Prednison/ Prednisolon) bzw. Enzalutamid behandelt [852]. Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war eine Vortherapie mit Docetaxel und dem jeweils anderen AR-gerichteten Medikament mit einer Ansprechdauer von weniger als 12 Monaten [852]. Die Cabazitaxel-Therapie führte



zu einer Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit mit 13,6 Monaten versus 11 Monaten unter dem zweiten AR-gerichteten Medikament (HR 0,64;  $p=0,008$ ) [852]. Auch die mediane Zeit bis zum radiologischen Progress (8,8 vs. 4,4 Monate; HR 0,54;  $p<0,001$ ) und das progressionsfreie Überleben (4,4 vs. 2,7 Monate; HR 0,52;  $p<0,001$ ) wurde durch Cabazitaxel signifikant verlängert [852]. In einer zusätzlich durchgeführten posthoc Analyse wurde der Einfluss des jeweils eingesetzten AR-Medikaments auf die Studienergebnisse untersucht. Der Vorteil von Cabazitaxel blieb jedoch unabhängig davon bestehen, ob die Patienten als zweites orales Therapeutikum Abirateron (HR 0,44) oder Enzalutamid (HR 0,57) erhielten.

#### **Zu Empfehlung 7.49**

Das radioaktive Nuklid Radium-223 ist ein Alpha-Strahler mit einer sehr kurzen Reichweite. Radium-223 war in der europäischen Union im November 2013 für die Therapie von Patienten mit kastrationsresistentem, ossär metastasiertem Prostatakarzinom ohne Hinweis auf bekannte viszerale Metastasierung zugelassen worden. Aufgrund von Sicherheitsbedenken wurde die Zulassung im Juli 2018 begrenzt auf Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom (Metastasen im Knochen ohne bekannte viszerale Metastasen), die bereits zwei andere vorherige Therapieoptionen erhielten sowie Patienten, die keine anderen systemischen Therapieoptionen erhalten können. Aufgrund von Hinweisen auf ein erhöhtes Frakturrisiko in der Kombinationstherapie wurde empfohlen, Radium-223 nicht in Kombination mit Abirateron plus Prednison/Prednisolon einzusetzen [877,878].

Diese Einschränkung der Zulassung ist aufgrund der Sicherheitsbedenken nachvollziehbar. Sie definiert jetzt aber Indikationen für den Einsatz, für die es keine explizite Zulassungsstudie gibt. Basis der Zulassung von 2013 war ALSYMPCA, eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit 921 Patienten [851]. Die Patienten waren 2:1 zugunsten des Verum-Arms randomisiert worden. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war primärer Studienpunkt von ALSYMPCA. Radium-223 führte zu einer signifikanten Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 14,9 vs. 11,3 Monaten (HR 0,70;  $p<0,001$ ) [851]. Bei Gabe von Radium-223 ab der Drittlinientherapie war der Median der Überlebenszeit in Registeranalysen sehr ähnlich und lag zwischen 10,9 – 11,1 Monaten [879].

Radium-223 führte in ALSYMPCA auch zur Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten belastender Komplikationen. Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag unter Radium-223 bei 58 % vs. 65 % im Placebo-Arm. Nur Thrombozytopenien traten mit 7% häufiger unter Radium-223 als in der Kontrolle auf [870].

Einer der Gründe der Zulassungseinschränkung durch die EMA waren Daten von ERA-223, einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie bei 806 Chemotherapie-naiven Patienten mit progredientem, kastrationsresistentem, asymptomatischem oder gering symptomatischem Prostatakarzinom. Verglichen wurde Abirateron (plus Prednison/Prednisolon) + Radium-223 versus Abirateron (plus Prednison/Prednisolon). Primärer Endpunkt war „symptomatic skeletal event-free survival“, definiert als ossäre Ereignisse oder Tod. Das Studienziel wurde nicht erreicht. Frakturen traten bei 29% der Patienten im Radium-223- und bei 11 % im Kontrollarm auf [877,878].

Radium-223 ist weiterhin eine Therapieoption bei Patienten mit symptomatischen ossären Metastasen ohne Nachweis viszeraler Metastasen. Ausdrücklich wird auf die weiteren Optionen der supportiven Therapie bei ossären Metastasen einschließlich lokaler Maßnahmen wie der Strahlentherapie und der systemischen Gabe von Bisphosphonaten oder Denosumab hingewiesen [866–868]. Die Publikation weiterer Daten zur Kombination von Radium-223 mit neuen Formen der Hormontherapie stehen aus [880].

#### **Zu Empfehlung 7.50**

Zur Behandlung von Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand (ECOG  $\geq 2$ , Karnofsky  $< 70$ ) liegen kaum Daten vor. In den Zulassungsstudien (siehe Empfehlungen 7.47 - 7.49) wurden jeweils Patienten mit ECOG 0-2 eingeschlossen, allerdings lag die Anzahl eingeschlossener Patienten mit ECOG = 2 nur bei etwa 10 %. Für Patienten mit ECOG  $> 2$  liegen keine Daten vor.

Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom befinden sich in einem fortgeschrittenen Stadium ihrer Erkrankung. Sie sind oft von Symptomen und psychosozialen Belastungen betroffen, die durch eine niedrigschwellige palliativmedizinische Mitbetreuung positiv beeinflusst werden können [881] (siehe auch Empfehlung 7.71 sowie <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>).

### Zu Empfehlung 7.51

Mit <sup>177</sup>Lu-PSMA-Liganden findet sich ein neuer Ansatz zur Radionuklid-Therapie in der klinischen Erprobung [882]. In einer Übersichtsarbeit von 2019 wurden Ergebnisse von 671 Patienten aus 16 Studien zusammengefasst. Dabei zeigte sich bei 75 % der Patienten unter <sup>177</sup>Lu-PSMA ein Rückgang des PSA-Wertes [873]. Diese wurde auch in der offenen, randomisierten Phase-II-Studie TheraP zum Vergleich von <sup>177</sup>Lu-PSMA versus Cabazitaxel bestätigt. In die Studie eingeschlossen werden konnten dabei nur Patienten mit einem PSA-Wert > 20ng/ml und einer PSMA-positiven Erkrankung im PSMA-PET-CT. Nicht eingeschlossen werden konnten dagegen Patienten, die in einem zusätzlich durchgeführten FDG-PET-CT FDG-positive Metastasen ohne PSMA-Positivität aufwiesen. In dieser selektionierten Patientengruppe war die Rate von Patienten mit einem Rückgang des PSA-Wertes um >50 % signifikant höher unter <sup>177</sup>Lu-PSMA mit 65 vs. 37 % signifikant höher als unter Cabazitaxel. Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten stehen aus [883].

Nebenwirkungen von <sup>177</sup>Lu-PSMA-Liganden sind hämatologisch (Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytopenie), renal und betreffen die Speicheldrüsen. <sup>177</sup>Lu-PSMA ist bisher nicht als Arzneimittel zugelassen.

Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom befinden sich in einem fortgeschrittenen Stadium ihrer Erkrankung. Insbesondere Patienten mit reduziertem ECOG-Status aufgrund der Grundkrankheit, aber auch aufgrund von Komorbidität leiden oft unter Symptomen und psychosozialen Belastungen, die durch eine niedrigschwellige palliativmedizinische Mitbetreuung positiv beeinflusst werden können [881] (siehe auch Empfehlung 7.71 sowie <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>).

#### 7.4.2.5. Therapiesequenz nach Androgenrezeptor-gerichteter Behandlung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.52.	Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Androgenrezeptor-gerichteter Therapie kann eine Sequenztherapie unter Verwendung eines der anderen wirksamen Arzneimittel (siehe Empfehlung 7.46.) angeboten werden.	0	4	EK

#### Hintergrundinformationen Zu Empfehlung 7.52

Die Sequenztherapie nach Androgenrezeptor-gerichteter Behandlung ist in kurzer Zeit zur täglichen Praxis geworden. Inzwischen liegen erste Daten zum Einfluss des sequenziellen Einsatzes von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und u. a. vor [853,854,852]. Derzeit kann nicht abschließend beurteilt werden, ob eine zweite Androgenrezeptor-gerichtete Behandlung nach Progress unter der Erstlinienbehandlung mit dem jeweils anderen Wirkstoff möglicherweise weniger effektiv ist als eine Chemotherapie in der Zweitlinie. Festzuhalten ist allerdings, dass in den bislang vorliegenden retrospektiven Studien mit Enzalutamid nach Abirateron ein geringeres PSA-Ansprechen erzielt wird als in einer früheren Therapielinie [884]. Ähnliches scheint für Abirateron nach Enzalutamid zu gelten. Ursachen für diese mögliche Kreuzresistenz sind Gegenstand aktueller Untersuchungen (Vgl. Empfehlung 7.43).

In einer Crossover-Studie mit Abirateron gefolgt von Enzalutamid versus vice versa zeigte die Sequenz Abirateron gefolgt von Enzalutamid eine signifikant bessere Wirksamkeit in Bezug auf den PSA Progress (HR 0,66), während Enzalutamid gefolgt von Abirateron wenig Aktivität zeigte [848]. Auch eine Kombination von Enzalutamid plus Abirateron nach Enzalutamid ist nicht wirksam [847]. Diese Daten könnten laut EAU Leitlinie darauf hindeuten, dass eine Sequenz Abiraterone gefolgt von Enzalutamid zu bevorzugen wäre, sofern ausschließlich eine Therapie mit gegen den Androgenrezeptor gerichteten Substanzen möglich ist.

Von den verschiedenen medikamentösen Optionen für die androgenunabhängige bzw. kastrationsresistente klinische Situation ist für Prednisolon nicht nur ein Ansprechen des PSA-Verlaufs und damit möglicherweise der klinischen Progression, sondern auch eine positive Beeinflussung der patientenrelevanten Endpunkte Schmerz, Appetitlosigkeit, Müdigkeit und allgemeine Lebensqualität nachgewiesen, die in der palliativen Therapiesituation von herausragender Bedeutung sind [885]. Deshalb wurde Prednisolon bei symptomatischen Patienten im Rahmen dieser Leitlinie eine prominente Stellung

zuerkannt. Dies deckt sich mit der Einschätzung der niederländischen Leitlinie. Auch für die niedrig dosierte Gabe von Dexamethason (0,5 mg/Tag) wurde ein Absinken des PSA-Wertes bei ca. 50 % (49/102) der untersuchten Patienten beschrieben [886]. Da eine vergleichende Studie für die Wirksamkeit der verschiedenen Steroide nicht vorliegt, sind in der Empfehlung alle drei derzeit eingesetzten Substanzen genannt.

#### Literatur aus den Empfehlungen:

384. Tannock, I.F., et al., Docetaxel Plus Prednisone or Mitoxantrone Plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer, *N Engl J Med*, 2004. 351(15): p. 1502–1512. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470213>.
385. Berthold, D.R., et al., Docetaxel Plus Prednisone or Mitoxantrone Plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer: Updated Survival in the TAX 327 Study, *J Clin Oncol*, 2008. 26(2): p. 242–245. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182665>.
386. Ryan, C.J., et al., Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer Without Previous Chemotherapy, *N Engl J Med*, 2013. 368(2): p. 138–148. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23228172>.
387. Beer, T.M., et al., Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer Before Chemotherapy, *N Engl J Med*, 2014. 371(5): p. 424–433. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24881730>.
388. Parker, C., et al., Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer, *N Engl J Med*, 2013. 369(3): p. 213–223. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23863050>.
389. Wit, R. de, et al., Cabazitaxel Versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer, *N Engl J Med*, 2019. 381(26): p. 2506–2518. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31566937>.
390. de Bono, J.S., et al., Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, *N Engl J Med*, 2020. 382(22): p. 2091–2102. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32343890>.
391. Hussain, M., et al., Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, *N Engl J Med*, 2020. 383(24): 2345–2357. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32955174>.
392. de Bono, J.S., et al., Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer, *N Engl J Med*, 2011. 364(21): p. 1995–2005.
393. Fizazi, K., et al., Abiraterone Acetate for Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Final Overall Survival Analysis of the COU-AA-301 Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study, *Lancet Oncol*, 2012. 13(10): p. 983–992. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22995653>.
394. Logothetis, C.J., et al., Effect of Abiraterone Acetate and Prednisone Compared with Placebo and Prednisone on Pain Control and Skeletal-Related Events in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Exploratory Analysis of Data from the COU-AA-301 Randomised Trial, *Lancet Oncol*, 2012. 13(12): p. 1210–1217. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23142059>.
395. Scher, H.I., et al., Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer After Chemotherapy, *N Engl J Med*, 2012. 367(13): p. 1187–1197. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22894553>.
396. de Bono, J.S., et al., Prednisone Plus Cabazitaxel or Mitoxantrone for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Progressing After Docetaxel Treatment: A Randomised Open-Label Trial, *Lancet*, 2010. 376(9747): p. 1147–1154. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888992>.
397. Fizazi, K., et al., Denosumab Versus Zoledronic Acid for Treatment of Bone Metastases in Men with Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomised, Double-Blind Study, *Lancet*, 2011. 377(9768): p. 813–822. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21353695>.
398. Saad, F., et al., A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Zoledronic Acid in Patients with Hormone-Refractory Metastatic Prostate Carcinoma, *J Natl Cancer Inst*, 2002. 94(19): p. 1458–1468. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12359855>.

---

### Mottet N et al., 2023 [4].

EAU - EANM -ESTRO - ESUR -ISUP - SIOG guidelines on prostate cancer

#### Zielsetzung/Fragestellung

The Prostate Cancer (PCa) Guidelines Panel have prepared this guidelines document to assist medical professionals in the evidence-based management of PCa.

#### Methodik

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;

- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- For the 2023 PCa Guidelines, new and relevant evidence has been identified, collated and appraised through a structured assessment of the literature. A number of comprehensive searches were performed, covering all sections of the PCa Guidelines. The search was limited to English language publications. Databases searched included Medline, EMBASE and the Cochrane Libraries, covering a time frame between May 1st 2021 and April 1st 2022.

LoE

**Table 4. EAU Guideline's levels of evidence**

Level	Type of evidence
1a	Evidence obtained from meta-analysis of randomised trials
1b	Evidence obtained from at least one randomised trial
2a	Evidence obtained from one well-designed controlled study without randomisation
2b	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study
3	Evidence obtained from well-designed non-experimental studies, such as comparative studies, correlation studies and case reports
4	Evidence obtained from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities

GOR

- GRADE

## Empfehlungen

### 6.5.16 Guidelines for systematic treatments of castrate-resistant disease

6.5.13 <i>Guidelines for systematic treatments of castrate-resistant disease</i>	
Recommendations	Strength rating
Base the choice of treatment on the performance status (PS), symptoms, co-morbidities, location and extent of disease, genomic profile, patient preference, and on previous treatment for hormone-sensitive metastatic PCa (mHSPC) (alphabetical order: abiraterone, cabazitaxel, docetaxel, enzalutamide, olaparib, radium-223, sipuleucel-T).	Strong
Offer patients with mCRPC who are candidates for cytotoxic therapy and are chemotherapy naive docetaxel with 75 mg/m <sup>2</sup> every 3 weeks.	Strong

Offer patients with mCRPC and progression following docetaxel chemotherapy further life-prolonging treatment options, which include abiraterone, cabazitaxel, enzalutamide, radium-223 and olaparib in case of DNA homologous recombination repair (HRR) alterations.	Strong
Base further treatment decisions of mCRPC on PS, previous treatments, symptoms, co-morbidities, genomic profile, extent of disease and patient preference.	Strong
Offer abiraterone or enzalutamide to patients previously treated with one or two lines of chemotherapy.	Strong
Avoid sequencing of androgen receptor targeted agents.	Weak
Offer chemotherapy to patients previously treated with abiraterone or enzalutamide.	Strong
Offer cabazitaxel to patients previously treated with docetaxel.	Strong
Offer cabazitaxel to patients previously treated with docetaxel and progressing within 12 months of treatment with abiraterone or enzalutamide.	Strong
<b>Novel agents</b>	
Offer poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors to pre-treated mCRPC patients with relevant DNA repair gene mutations.	Strong
Offer <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 to pre-treated mCRPC patients with one or more metastatic lesions, highly expressing PSMA (exceeding the uptake in the liver) on the diagnostic radiolabelled PSMA PET/CT scan.	Strong

### 6.5.17 Guidelines for supportive care of castrate-resistant disease

***These recommendations are in addition to appropriate systemic therapy.***

Recommendations	Strength rating
Offer bone protective agents to patients with mCRPC and skeletal metastases to prevent osseous complications.	Strong
Monitor serum calcium and offer calcium and vitamin D supplementation when prescribing either denosumab or bisphosphonates.	Strong
Treat painful bone metastases early on with palliative measures such as intensity-modulated radiation therapy/volumetric arc radiation therapy plus image-guided radiation therapy and adequate use of analgesics.	Strong
In patients with spinal cord compression start immediate high-dose corticosteroids and assess for spinal surgery followed by irradiation. Offer radiation therapy alone if surgery is not appropriate.	Strong

#### Hintergrund zu 6.5 Treatment: Castration-resistant PCa (CRPC)

##### 6.5.3 Treatment decisions and sequence of available options

Approved agents for the treatment of mCRPC in Europe are docetaxel, abiraterone/prednisolone, enzalutamide, cabazitaxel, olaparib and radium-223. In general, sequencing of ARPIs like abiraterone and enzalutamide is not recommended particularly if the time of response to ADT and to the first ARPI was short (< 12 months) and high-risk features of rapid progression are present (see detailed discussion in Section 6.5.7) [1169, 1170].

## 6.5.6 First-line treatment of metastatic CRPC

- 6.5.6.1 Abiraterone
  - Abiraterone was evaluated in 1,088 chemo-naïve, asymptomatic or mildly symptomatic mCRPC patients in the phase III COU-AA-302 trial. Patients were randomised to abiraterone acetate or placebo, both combined with prednisone [1182]. Patients with visceral metastases were excluded. The main stratification factors were ECOG PS 0 or 1 and asymptomatic or mildly symptomatic disease. Overall survival and rPFS were the co-primary endpoints. After a median follow-up of 22.2 months there was significant improvement of rPFS (median 16.5 vs. 8.2 months, HR: 0.52,  $p < 0.001$ ) and the trial was unblinded. At the final analysis with a median follow-up of 49.2 months, the OS endpoint was significantly positive (34.7 vs. 30.3 months, HR: 0.81, 95% CI: 0.70–0.93,  $p = 0.0033$ ) [1183]. Adverse events related to mineralocorticoid excess and liver function abnormalities were more frequent with abiraterone, but mostly grade 1–2. Subset analysis of this trial showed the drug to be equally effective in an elderly population ( $> 75$  years) [1184].
- 6.5.6.2 Enzalutamide
  - A randomised phase III trial (PREVAIL) included a similar patient population and compared enzalutamide and placebo [1185]. Men with visceral metastases were eligible but the numbers included were small. Corticosteroids were allowed but not mandatory. PREVAIL was conducted in a chemo-naïve mCRPC population of 1,717 men and showed a significant improvement in both co-primary endpoints, rPFS (HR: 0.186, CI: 0.15–0.23,  $p < 0.0001$ ), and OS (HR: 0.706, CI: 0.6–0.84,  $p < 0.001$ ). A  $> 50\%$  decrease in PSA was seen in 78% of patients. The most common clinically relevant AEs were fatigue and hypertension. Enzalutamide was equally effective and well tolerated in men  $> 75$  years [1186] as well as in those with or without visceral metastases [1187]. However, for men with liver metastases, there seemed to be no discernible benefit [1187, 1188].
  - Enzalutamide has also been compared with bicalutamide 50 mg/day in a randomised double-blind phase II study (TERRAIN) showing a significant improvement in PFS (15.7 months vs. 5.8 months, HR: 0.44,  $p < 0.0001$ ) in favour of enzalutamide [1188]. With extended follow-up and final analysis the benefit in OS and rPFS were confirmed [1189].
- 6.5.6.3 Docetaxel
  - A statistically significant improvement in median survival of 2.0–2.9 months has been shown with docetaxel-based chemotherapy compared to mitoxantrone plus prednisone [1190, 1191]. The standard first-line chemotherapy is docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, 3-weekly doses combined with prednisone 5 mg twice a day (BID), up to 10 cycles. Prednisone can be omitted if there are contra-indications or no major symptoms. The following independent prognostic factors: visceral metastases, pain, anaemia (Hb  $< 13$  g/dL), bone scan progression, and prior estramustine may help stratify the response to docetaxel. Patients can be categorised into three risk groups: low risk (0 or 1 factor), intermediate (2 factors) and high risk (3 or 4 factors), and show three significantly different median OS estimates of 25.7, 18.7 and 12.8 months, respectively [1192].
  - Age by itself is not a contra-indication to docetaxel [1193] but attention must be paid to careful monitoring and co-morbidities as discussed in Section 5.4 - Estimating life expectancy and health status [1194]. In men with mCRPC who are thought to be unable to tolerate the standard dose and schedule, docetaxel 50 mg/m<sup>2</sup> every two weeks seems to be well tolerated with less grade 3–4 AEs and a prolonged time to treatment failure [1195].
- 6.5.6.4 Sipuleucel-T
  - In 2010 a phase III trial of sipuleucel-T showed a survival benefit in 512 asymptomatic or minimally symptomatic mCRPC patients [1196]. After a median follow-up of 34 months, the median survival was 25.8 months in the sipuleucel-T group compared to 21.7 months in the placebo group, with a HR of 0.78 ( $p = 0.03$ ). No PSA decline was observed and PFS was similar in both arms. The overall tolerance was very good, with more cytokine-related AEs grade 1–2 in the sipuleucel-T group, but the same grade 3–4 AEs in both arms. Sipuleucel-T is not available in Europe.
- 6.5.6.5 Ipatasertib
  - The AKT inhibitor ipatasertib in combination with AAP was studied in asymptomatic or mildly symptomatic patients with and without PTEN loss by IHC and previously untreated for mCRPC. The randomised phase III trial (IPAtential) showed a significant benefit for the first endpoint rPFS in the PTEN loss (IHC) 18.5 vs. 16.5 mo;  $p = 0.0335$ , HR: 0.77, 95% CI: 0.61–0.98) but not in the intention to treat (ITT) population. The OS results are still pending. Side effects of the AKT inhibitor ipatasertib include rash and diarrhoea [771]. Grade 3 or higher AEs occurred nearly double as often in the combination group and the discontinuation rate due to AEs was 4 times higher. This combination is still investigational [1197].
- 6.5.6.6 Combinations

- Based on the suggestion that there is a synergistic antitumour effect when combining abiraterone with a PARP inhibitor, several such combination trials were conducted with conflicting results.
  - Abiraterone/prednisone plus olaparib
- A randomised double-blind, phase 3 trial (PROpel) of abiraterone (1000 mg once daily) plus prednisone 5 mg/ twice daily (AAP) and olaparib (300 mg twice/daily) or placebo in patients with mCRPC in the first-line setting was conducted [1198]. Of note, 796 patients met the eligibility criteria and were randomly assigned 1:1 to study treatment regardless of homologous recombination repair gene mutation (HRRm) status which was retrospectively evaluated and determined by tumour tissue and circulating tumour DNA tests. The primary end point was imaging-based PFS (ibPFS) by investigator assessment. The result was significantly positive in favour of the combination with ibPFS of 24.8 vs. 16.6 mo (HR 0.66; 95% CI: 0.54 to 0.81; p = 0.001). The subgroup of patients with positive HRRm status showed a HR of 0.50 (CI: 0.34 to 0.73) which seems to be a major driver of the overall result. Survival data are still immature. The most common side effects with the combination were anaemia, fatigue/asthenia, and nausea.
  - Abiraterone/prednisone plus niraparib
- At ASCO 2022, a randomised, double-blind, phase 3 trial (MAGNITUDE) evaluating abiraterone (1,000 mg once daily) plus prednisone 5 mg twice/daily plus niraparib 200 mg once/daily or placebo, was presented [1199]. The final paper has not yet been published.

**Table 6.5.2: Randomised phase III controlled trials - first-line treatment of mCRPC**

Study	Intervention	Comparison	Selection criteria	Main outcomes
<b>DOCETAXEL</b>				
SWOG 99-16 2004 [1200]	docetaxel/EMP, every 3 weeks, 60 mg/m <sup>2</sup> , EMP 3 x 280 mg/day	mitoxantrone, every 3 weeks, 12 mg/m <sup>2</sup> prednisone 5 mg BID		<b>OS: 17.52 vs. 15.6 mo.</b> (p = 0.02, HR: 0.80; 95% CI: 0.67-0.97) <b>PFS: 6.3 vs. 3.2 mo.</b> (p < 0.001)
TAX 327 2004, 2008 [1190,1201]	docetaxel, every 3 weeks, 75 mg/m <sup>2</sup> prednisone 5 mg BID or docetaxel, weekly, 30 mg/m <sup>2</sup> prednisone 5 mg BID	mitoxantrone, every 3 weeks, 12 mg/m <sup>2</sup> , Prednisone 5 mg BID		<b>OS: 19.2 for 3 weekly vs. 17.8 mo. 4-weekly and 16.3 in the control group.</b> (p = 0.004, HR: 0.79, 95% CI: 0.67-0.93)
<b>ABIRATERONE</b>				
COU-AA-302 2013, 2014, 2015 [1182, 1183, 1202]	abiraterone + prednisone	placebo + prednisone	- No previous docetaxel. - ECOG 0-1. - PSA or radiographic progression. - No or mild symptoms. - No visceral metastases.	<b>OS: 34.7 vs. 30.3 mo.</b> (HR: 0.81, p = 0.0033). <b>FU: 49.2 mo. rPFS: 16.5 vs. 8.3 mo.</b> (p < 0.0001)
<b>ENZALUTAMIDE</b>				
PREVAIL 2014 [1185]	enzalutamide	placebo	- No previous docetaxel. - ECOG 0-1. - PSA or radiographic progression. - No or mild symptoms. - 10% had visceral mets.	<b>OS: 32.4 vs. 30.2 mo.</b> (p < 0.001). FU: 22 mo. (p < 0.001 HR: 0.71, 95% CI: 0.60-0.84) <b>rPFS: 20.0 mo. vs. 5.4 mo.</b> HR: 0.186 (95% CI: 0.15-0.23) p < 0.0001)

SIPULEUCEL-T				
IMPACT2010 [1196]	sipuleucel-T	placebo	- Some with previous docetaxel. - ECOG 0-1. - Asymptomatic or minimally symptomatic.	OS: 25.8 vs. 21.7 mo. (p = 0.03 HR: 0.78, 95% CI: 0.61-0.98). FU: 34.1 mo. PFS: 3.7 vs. 3.6 mo. (no difference)
2006 [1203]	sipuleucel-T	placebo	- ECOG 0-1. - No visceral met. - No corticosteroids.	OS: 25.9 vs. 21.4 mo. (p = 0.1). FU: 36 mo. PFS: 11.7 vs. 10.0 wk.
IPATASERTIB				
IPAtential150 2021 [1197]	ipatasertib (400 mg/d) + abiraterone (1000 mg/d) + prednisone (5 mg bid)	abiraterone + prednisolone + placebo	Previously untreated for mCRPC, asymptomatic/mildly symptomatic, with and without PTEN loss by IHC	rPFS in PTEN loss (IHC) population: 18.5 vs. 16.5 mo. (p = 0.0335, HR: 0.77 95% CI: 0.61-0.98)
PROpel [1198]	olaparib (300mg BID) + abiraterone (1000 mg/d) + prednisone (5 mg BID)	placebo + abiraterone + prednisone	- ECOG 0-1. - regardless of HRRm (retrospective testing). - prior taxane for mHSPC allowed.	HR: 0.66; 95% CI: 0.54-0.81; (p = 0.001)
<p><i>BID = twice a day; CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EMP = estramustine; FU = follow-up; HR = hazard ratio; mets. = metastases; mo = month; ib (imaging based); (r)PFS = (radiographic) progression-free survival; OS = overall survival; IHC = immunohistochemistry; HRRm = homologous recombination repair genes mutation; ITT = intention to treat; BICR = blinded independent central review.</i></p>				

### 6.5.7 Second-line treatment for mCRPC and sequence

All patients who receive treatment for mCRPC will eventually progress. All treatment options in this setting are presented in Table 6.5.3. High-level evidence exists for second-line treatments after first-line treatment with docetaxel and for third-line therapy.

- 6.5.7.1 Cabazitaxel
  - Cabazitaxel is a novel taxane with activity in docetaxel-resistant cancers. It was studied in a large prospective, randomised, phase III trial (TROPIC) comparing cabazitaxel plus prednisone vs. mitoxantrone plus prednisone in 755 patients with mCRPC, who had progressed after or during docetaxel-based chemotherapy [1204].
  - Patients received a maximum of ten cycles of cabazitaxel (25 mg/m<sup>2</sup>) or mitoxantrone (12 mg/m<sup>2</sup>) plus prednisone (10 mg/day). Overall survival was the primary endpoint which was significantly longer with cabazitaxel (median: 15.1 vs. 12.7 months, p < 0.0001). There was also a significant improvement in PFS (median: 2.8 vs. 1.4 months, p < 0.0001), objective RECIST response (14.4% vs. 4.4%, p < 0.005), and PSA response rate (39.2% vs. 17.8%, p < 0.0002). Treatment-associated WHO grade 3-4 AEs developed significantly more often in the cabazitaxel arm, particularly haematological (68.2% vs. 47.3%, p < 0.0002) but also non-haematological (57.4 vs. 39.8%, p < 0.0002) toxicity. In two post-marketing randomised phase III trials, cabazitaxel was shown not to be superior to docetaxel in the first-line setting; in the second-line setting in terms of OS, 20 mg/m<sup>2</sup> cabazitaxel was not inferior to 25 mg/m<sup>2</sup>, but less toxic. Therefore, the lower dose should be preferred [1205, 1206]. Cabazitaxel should preferably be given with prophylactic granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and should be administered by physicians with expertise in handling neutropenia and sepsis [1207].
- 6.5.7.2 Abiraterone acetate after docetaxel
  - Positive results of the large phase III trial (COU-AA-301) were reported after a median follow-up of 12.8 months [1208] and confirmed by the final analysis [1209]. A total of 1,195 patients with mCRPC were randomised 2:1 to AAP or placebo plus prednisone. All patients had progressive disease based on the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2) criteria after docetaxel therapy (with a maximum of two previous chemotherapeutic regimens). The primary endpoint was OS, with a planned HR of 0.8 in favour of AAP. After a median follow-up of 20.2 months, the median survival in the AAP group was 15.8 months compared to 11.2 months in the placebo arm (HR: 0.74, p < 0.0001). The benefit was observed in all subgroups and all the secondary objectives were in favour of AAP (PSA, radiologic tissue response, time to PSA or objective progression). The incidence of the most common grade 3-4 AEs did not differ significantly between arms, but mineralocorticoid-related side effects were more frequent in the AAP group, mainly grade 1-2 (fluid retention, oedema and hypokalaemia).
- 6.5.7.3 Enzalutamide after docetaxel



- The planned interim analysis of the AFFIRM study was published in 2012 [1210]. This trial randomised 1,199 patients with mCRPC in a 2:1 fashion to enzalutamide or placebo. The patients had progressed after docetaxel treatment, according to the PCWG2 criteria. Corticosteroids were not mandatory, but could be prescribed, and were received by about 30% of the patients. The primary endpoint was OS, with an expected HR benefit of 0.76 in favour of enzalutamide. After a median follow-up of 14.4 months, the median survival in the enzalutamide group was 18.4 months compared to 13.6 months in the placebo arm (HR: 0.63,  $p < 0.001$ ).
- This led to the recommendation to halt and unblind the study. The benefit was observed irrespective of age, baseline pain intensity, and type of progression. In the final analysis with longer follow-up the OS results were confirmed despite crossover and extensive post-progression therapies [1189]. Enzalutamide was active also in patients with visceral metastases.
- All the secondary objectives were in favour of enzalutamide (PSA, soft tissue response, QoL, time to PSA, or objective progression). No difference in terms of side effects was observed in the two groups, with a lower incidence of grade 3-4 AEs in the enzalutamide arm. There was a 0.6% incidence of seizures in the enzalutamide group compared to none in the placebo arm.
- **6.5.7.4 Radium-223**
- The only bone-specific drug that is associated with a survival benefit is the  $\alpha$ -emitter radium-223. In a large phase III trial (ALSYMPCA) 921 patients with symptomatic mCRPC, who failed or were unfit for docetaxel, were randomised to six injections of 50 kBq/kg radium-223 or placebo plus SOC. The primary endpoint was OS. Radium-223 significantly improved median OS by 3.6 months (HR: 0.70,  $p < 0.001$ ) and was also associated with prolonged time to first skeletal event, improvement in pain scores and improvement in QoL [1211]. The associated toxicity was mild and, apart from slightly more haematologic toxicity and diarrhoea with radium-223, which did not differ significantly from that in the placebo arm [1211]. Radium-223 was effective and safe whether or not patients were docetaxel pre-treated [1212]. Due to safety concerns, use of radium-223 was recently restricted to after docetaxel and at least one AR targeted agent [1213]. In particular, the use of radium-223 in combination with AAP showed significant safety risks related to fractures and more deaths. This was most striking in patients without the concurrent use of bone health agents [1214].

#### **6.5.8 Treatment after docetaxel and one line of hormonal treatment for mCRPC**

- **6.5.8.1 Hormonal treatment**
- For men progressing quickly on AR targeted therapy (< 12 months) it is now clear that cabazitaxel is the treatment supported by the best data. The CARD trial, an open label randomised phase III trial, evaluated cabazitaxel after docetaxel and one line of ARPI (either AAP or enzalutamide) [1169]. It included patients progressing in less than 12 months on previous abiraterone or enzalutamide for mCRPC. Cabazitaxel more than doubled rPFS vs. another ARPI and reduced the risk of death by 36% vs. ARPI. The rPFS with cabazitaxel remained superior regardless of the ARPI sequence and if docetaxel was given before, or after, the first ARPI.
- The choice of further treatment after docetaxel and one line of HT for mCRPC is open for patients who have a > 12 months response to first-line abiraterone or enzalutamide for mCRPC [1215]. Either radium-223 or second-line chemotherapy (cabazitaxel) are reasonable options. In general, subsequent treatments in unselected patients are expected to have less benefit than with earlier use [1216, 1217] and there is evidence of cross-resistance between enzalutamide and abiraterone [1218, 1219].
- In this context, radioligand therapy has been discussed for many years. In pre-treated and highly selected patients, based on PSMA- and FDG PET scan results, <sup>117</sup>Lu-PSMA-617 was compared with cabazitaxel in a randomised phase II trial. The primary endpoint PSA reduction > 50% was in favour of the radioligand therapy [1220]. Pivotal phase III data for <sup>117</sup>Lu-PSMA-617 are discussed in Section 6.5.8.2.2.
- Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors have shown high rates of response in men with somatic homologous recombination repair (HRR) deficiency in initial studies. Men previously treated with both docetaxel and at least one ARPI and whose tumours demonstrated homozygous deletions or deleterious mutations in DNA-repair genes showed an 88% response rate to olaparib [1221] and in another confirmatory trial a confirmed composite response of 54.3% (95% CI: 39.0-69.1) in the 400 mg cohort and in 18 of 46 (39.1%; 25.1-54.6) evaluable patients in the 300 mg cohort [1222]. See also section 'Second-line management'.
- **6.5.8.2 Radiopharmaceuticals**
- **6.5.8.2.1 Introduction**

- Historically, several radiopharmaceuticals including phosphorous-32, strontium-89, yttrium-90, samarium-153, and rhenium-186 were developed for the treatment of bone pain secondary to metastasis from PCa [1223]. They proved effective in a palliation setting, by relieving pain and improving QoL, especially in the setting of diffuse bone metastases. However, they never gained widespread adoption. The first radioisotope to demonstrate a survival benefit was radium-223 (see Section 6.5.7.4).

- 6.5.8.2.2 PSMA-based therapy

- The increasing use of PSMA PET as a diagnostic tracer and the realisation that this allowed identification of a greater number of metastatic deposits led to attempts to treat cancer by replacing the imaging isotope with a therapeutic isotope which accumulates where the tumour is demonstrated (theranostics) [1224]. Therefore, after identification of the target, usually with diagnostic <sup>68</sup>Gallium-labelled PSMA, therapeutic radiopharmaceuticals labelled with  $\beta$ (lutetium-177 or yttrium-90) or  $\alpha$ (actinium-225)-emitting isotopes could be used to treat metastatic PCa.

The PSMA therapeutic radiopharmaceutical supported by the most robust data is <sup>177</sup>Lu-PSMA-617. The first patient was treated in 2014 and early clinical studies evaluating the safety and efficacy of <sup>177</sup>Lu-PSMA therapy have demonstrated promising results, despite the fact that a significant proportion of men had already progressed on multiple therapies [1225]. The early data were based on single-centre experience [1226]. Data from uncontrolled prospective phase II trials reported high response rates with low toxic effects [1227, 1228]. Positive signals are also coming from a randomised trial (TheraP) [1220]. In TheraP, a randomised phase II trial, patients for whom cabazitaxel was considered the next appropriate standard treatment after docetaxel and who were highly selected by <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 and <sup>18</sup>F-FDG PET-CT scans, were randomised to receive <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 (6.0-8.5 GBq intravenously every 6 weeks for up to 6 cycles) or cabazitaxel (20 mg/m<sup>2</sup> for up to ten cycles). The primary endpoint was a reduction of at least 50% in PSA. The first endpoint was met (66% vs. 37% for <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 vs. cabazitaxel, respectively, by ITT; difference 29% (95% CI: 16-42; p < 0.0001; and 66% vs. 44% by treatment received; difference 23% [9-37]; p = 0.0016) [1220].

- An open-label phase III trial (VISION) compared <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 radioligand therapy with protocol-permitted SOC (i.e., excluded chemotherapy, immunotherapy, radium-223 and investigational drugs) in mCRPC patients, with PSMA expressing metastases on PET/CT, previously treated with at least one ARPI and one (around 53%) or two taxanes. Imaging-based PFS and OS were the alternate primary endpoints. More than 800 patients were randomised. <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 plus SOC significantly prolonged both imaging-based PFS and OS, as compared with SOC alone (see Table 6.5.3). Grade 3 or above AEs were higher with <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 than without (52.7% vs. 38.0%), but QoL was not adversely affected. <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 has shown to be a valuable additional treatment option in this mCRPC population [1229].
- Recently, a systematic review and meta-analysis was updated, investigating the proportion of patients with any or more than 50% PSA decrease, and OS. The review, including 69 articles and a total of 4,157 patients, showed that patients treated with <sup>177</sup>Lu-PSMA 617 had a significantly higher response to therapy compared to controls, based on > 50% PSA decrease (OR = 5.33, 95% CI: 1.24-22.90, p < 0.05). Meta-analysis revealed an OS of 0.26 according to pooled HRs for any PSA decline, which was significant after <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 therapy (95% CI: 0.18-0.37, p < 0.00001) and an OS of 0.52 for > 50% PSA decrease, also significant after radioligand (RLT) (95% CI: 0.40-0.67, p < 0.00001) [1230].
- Currently, an increased interest for PSMA-targeted alpha therapy (<sup>225</sup>Ac-PSMA) is observed, due to the ability to deliver potent higher local radiation more selectively to cancer cells than PSMA-targeted beta therapy, while minimising unwanted damage to the surrounding normal tissues. Additionally, the intensive radiation to cancer cells results in more effective DNA strand breakage and reduces the development of treatment resistance. A meta-analysis, including 9 studies with 263 patients, investigated the therapeutic effects of <sup>225</sup>Ac-PSMA RLT in patients with metastatic CRPC, pre-treated with chemotherapy, <sup>177</sup>Lu-PSMA and/or radium-223. The pooled proportions of patients with more than 50% PSA decline and any PSA decline were 60.99% (95% CI: 54.92%- 66.83%) and 83.57% (95% CI: 78.62%-87.77%), respectively. The estimated mean PFS and mean OS were 9.15 months (95% CI: 6.69-11.03 months) and 11.77 months (95% CI: 9.51-13.49 months), respectively. These findings suggests that <sup>225</sup>Ac-PSMA RLT may be an effective treatment option for patients with mCRPC [1231]. Despite the encouraging therapeutic response and survival of patients who received <sup>225</sup>Ac-PSMA RLT, major AEs like xerostomia and severe haematotoxicity have to be considered as possible reasons for dose reduction or discontinuation of the therapy.
- **6.5.8.3 PARP inhibitors for mCRPC**
- So far, two PARP inhibitors, olaparib and rucaparib, are licenced by the FDA (EMA only approved olaparib) and several other PARP inhibitors are under investigation (e.g., talazoparib, niraparib). A

randomised phase III trial (PROfound) compared the PARP inhibitor olaparib to an alternative ARPI in mCRPC with alterations in > 1 of any qualifying gene with a role in HRR and progression on an ARPI. Most patients were heavily pre-treated with 1-2 chemotherapies and up to 2 ARPIs [1166, 1167]. Radiographic PFS by blinded independent central review in the BRCA1/2 or ATM mutated population (Cohort A) was the first endpoint and significantly favoured olaparib (HR: 0.49, 95% CI: 0.38-0.63). The final results for OS demonstrated a significant improvement among men with BRCA1/2 or ATM mutations (Cohort A) ( $p = 0.0175$ ; HR: 0.69, 95% CI: 0.50- 0.97). This was not significant in men with any (other) HRR alteration (Cohort B) (HR: 0.96, 95% CI: 0.63-1.49). Of note, patients in the physician's choice of enzalutamide/abiraterone-arm who progressed, 66% ( $n = 86/131$ ) crossed over to olaparib.

- The most common AEs were anaemia (46.1% vs. 15.4%), nausea (41.4% vs. 19.2%), decreased appetite (30.1% vs. 17.7%) and fatigue (26.2% vs. 20.8%) for olaparib vs. enzalutamide/abiraterone. Among patients receiving olaparib 16.4% discontinued treatment secondary to an AEs, compared to 8.5% of patients receiving enzalutamide/abiraterone. Interestingly, 4.3% of patients receiving olaparib had a pulmonary embolism, compared to 0.8% among those receiving enzalutamide/abiraterone, none of which were fatal. There were no reports of myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukaemia. This is the first trial to show a benefit for genetic testing and precision medicine in mCRPC.
- The olaparib approval by the FDA is for patients with deleterious or suspected deleterious germline- or somatic HRR gene-mutated mCRPC, who have progressed following prior treatment with enzalutamide or abiraterone. The EMA approved olaparib for patients with BRCA1 and BRCA2 alterations [1232]. The recommended olaparib dose is 600 mg daily (300 mg taken orally twice daily), with or without food.
- Rucaparib has been approved by the FDA for patients with deleterious BRCA mutations (germline and/ or somatic) who have been treated with ARPI and a taxane-based chemotherapy [1233]. Approval was not based on OS data but on the results of the single-arm TRITON2 trial (NCT02952534). The confirmed ORR per independent radiology review in 62 patients with deleterious BRCA mutations was 43.5% (95% CI: 31-57) [1234].

- **6.5.8.4 Sequencing treatment**

- 6.5.8.4.1 ARPI -> ARPI (chemotherapy-naive patients)
- The use of sequential ARPIs in mCRPC showed limited benefit in retrospective series as well as in one prospective trial [1235-1242]. In particular in patients who had a short response to the first ARPI for mCRPC (< 12 months), this sequence should be avoided because of known cross resistance and the availability of chemotherapy and PARP inhibitors (if a relevant mutation is present).
- In highly selected patients treated for more than 24 weeks with AAP, the sequence with enzalutamide showed some activity with a median rPFS of 8.1 months (95% CI: 6.1-8.3) and an unconfirmed PSA response rate of 27% [1243]. In case the patient is unfit for chemotherapy and a PARP inhibitor, best supportive care should be considered in case no other appropriate treatment option is available (clinical trial or immunotherapy if MSI-high). An ARPI-ARPI sequence should never be the preferred option but might be considered in such patients if the PS still allows for active treatment and the potential side effects seem manageable.
- First prospective cross-over data on an ARPI-ARPI sequence [1235] and a systematic review and meta-analysis suggest that for the endpoints PFS and PSA PFS, but not for OS, abiraterone followed by enzalutamide is the preferred choice [1244].
- 6.5.8.4.2 ARPI -> PARP inhibitor/olaparib
- This sequence in patients with deleterious or suspected deleterious germline or somatic HRR gene-mutated mCRPC is supported by data from the randomised phase III PROfound trial [1167]. A subgroup of patients in this trial was pre-treated with one or two ARPIs and no chemotherapy (35%). The ARPI - docetaxel - PARP inhibitor vs. ARPI - PARP inhibitor - docetaxel sequences are still under investigation.
- 6.5.8.4.3 Docetaxel for mHSPC -> docetaxel rechallenge
- There is limited evidence for second- or third-line use of docetaxel after treatment with docetaxel for mHSPC. Docetaxel seems to be less active than ARPI at progression to mCRPC following docetaxel for mHSPC [1245].
- 6.5.8.4.4 ARPI -> docetaxel or docetaxel -> ARPI followed by PARP inhibitor
- Both olaparib and rucaparib are active in biomarker-selected mCRPC patients after ARPI and docetaxel in
- either sequence [1167, 1233].

- 6.5.8.4.5 ARPI before or after docetaxel
- There is level 1 evidence for both sequences (see Table 6.5.3).
- 6.5.8.4.6 ARPI -> docetaxel -> cabazitaxel or docetaxel -> ARPI -> cabazitaxel
- Both third-line treatment sequences are supported by level 1 evidence. Of note, there is high-level evidence favouring cabazitaxel vs. a second ARPI after docetaxel and one ARPI. CARD is the first prospective randomised phase III trial addressing this question (see Table 6.5.3) [1169].

Study	Intervention	Comparison	Selection criteria	Main outcomes
<b>ABIRATERONE</b>				
COU-AA-301 2012 [1209]	abiraterone + prednisone HR	placebo + prednisone	Previous docetaxel. ECOG 0-2. PSA or radiographic progression.	<b>OS: 15.8 vs. 11.2 mo.</b> (p < 0.0001, HR: 0.74, 95% CI: 0.64–0.86; p < 0.0001). FU: 20.2 mo. <b>rPFS: no change</b>
COU-AA-301 2011 [1208]				<b>OS: 14.8 vs. 10.9 mo.</b> (p < 0.001 HR: 0.65; 95% CI: 0.54–0.77). FU: 12.8 mo. <b>rPFS: 5.6 vs. 3.6 mo.</b>
<b>Radium-223</b>				
ALSYMPCA 2013 [1211]	radium-223	placebo	Previous or no previous docetaxel. ECOG 0-2. Two or more symptomatic bone metastases. No visceral metastases.	<b>OS: 14.9 vs. 11.3 mo.</b> (p = 0.002, HR: 0.61; 95% CI: 0.46–0.81). All secondary endpoints show a benefit over best SOC.
<b>CABAZITAXEL</b>				
TROPIC 2013 [1246]	cabazitaxel + prednisone	mitoxantrone + prednisone	Previous docetaxel. ECOG 0-2.	<b>OS: 318/378 vs. 346/377 events</b> (OR: 2.11; 95% CI: 1.33–3.33). FU: 25.5 months OS ≥ 2 yr 27% vs. 16% PFS: -
TROPIC 2010 [1204]				<b>OS: 15.1 vs. 12.7 mo.</b> (p < 0.0001, HR: 0.70; 95% CI: 0.59–0.83). FU: 12.8 mo. PFS: 2.8 vs. 1.4 mo. (p < 0.0001, HR: 0.74, 95% CI: 0.64–0.86)
CARD 2019 [1169]	cabazitaxel (25 mg/m <sup>2</sup> Q3W) + prednisone + G-CSF	ARTA: abiraterone + prednisone OR enzalutamide	Previous docetaxel. Progression ≤ 12 mo. on prior alternative ARTA (either before or after docetaxel)	<b>Med OS 13.6 vs. 11.0 mo.</b> (p = 0.008, HR: 0.64, 95% CI: 0.46–0.89). <b>rPFS 8.0 vs. 3.7 mo.</b> (p < 0.001, HR: 0.54, 95% CI: 0.40–0.73). FU: 9.2 mo.
<b>ENZALUTAMIDE</b>				
AFFIRM 2012 [1210]	enzalutamide	placebo	Previous docetaxel. ECOG 0-2.	<b>OS: 18.4 vs. 13.6 mo.</b> (p < 0.001, HR: 0.63; 95% CI: 0.53–0.75). FU: 14.4 mo. <b>rPFS: 8.3 vs. 2.9 mo.</b> (HR: 0.40; 95% CI: 0.35–0.47, p < 0.0001).

PARP inhibitor				
PROfound 2020 [1166, 1167, 1247]	olaparib	abiraterone + prednisolone or enzalutamide; cross-over allowed at progression	Previous ARPI, alterations in HRR mutated genes	<b>rPFS: 7.39 vs. 3.55 mo.</b> (p < 0.0001, HR: 0.34; 95% CI: 0.25–0.47), conf. ORR 33.3% vs. 2.3% (OR 20.86, 95% CI: 4.18–379.18). <b>OS: 19.1 mo vs. 14.7 mo.</b> (In pts with <i>BRCA1/2</i> , <i>ATM</i> alterations) (p = 0.0175; HR 0.69, 95% CI: 0.5–0.97).
Radioligand therapy				
VISION 2021 [1229]	<sup>177</sup> Lu-PSMA-617 SOC	SOC alone	Previous at least 1 ARPI and one or two taxane regimens; Mandatory: PSMA- positive gallium-68 ( <sup>68</sup> Ga)-labeled PSMA-PET scan	<b>Imaging-based PFS: 8.7 vs. 3.4 mo.</b> (p < 0.001; HR 0.40; 99.2% CI: 0.29–0.57) <b>OS: 15.3 vs. 11.3 mo.</b> (p < 0.001; HR 0.62; 95% CI: 0.5–0.74)
TheraP 2021 [1220, 1248]	<sup>177</sup> Lu-PSMA-617 (8.5 GBq i.v.q 6-weekly, decreasing 0.5 GBq/cycle; up to 6 cycles)	<sup>177</sup> Lu-PSMA-617 1:1 randomisation cabazitaxel (20 mg/m <sup>2</sup> i.v.q 3-weekly, up to 10 cycles)	mCRPC post docetaxel, suitable for cabazitaxel	<b>PSA reduction of &gt; 50%:</b> 66 vs. 37 PSA responses; 66% vs. 37% by ITT; difference 29% (95% CI: 16–42; p < 0.0001; and 66% vs. 44% by treatment received; difference 23% [9–37]; p = 0.0016).
*Only studies reporting survival outcomes as primary endpoints have been included. ARPI = androgen receptor pathway inhibitor; CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FU = follow-up; GBq = gigabecquerel; HR = hazard ratio; Lu = lutetium; mo = months OS = overall survival; OR = odds ratio; ORR = objective response rate; PSA = prostate-specific antigen; PSMA = prostate-specific membrane antigen; (r)PFS = (radiographic) progression-free survival; SOC = standard of care; yr = year; HRR= homologous recombination repair.				

#### • 6.5.8.5 Platinum chemotherapy

- Cisplatin or carboplatin as monotherapy or combinations have shown limited activity in unselected patients in the pre-docetaxel era [1249]. More recently, the combination of cabazitaxel and carboplatin was evaluated in pre-treated mCRPC patients in a randomised phase I/II trial. The combination improved the median PFS from 4.5 months (95% CI: 3.5–5.7) to 7.3 months (95% CI: 5.5–8.2; HR: 0.69, 95% CI: 0.50–0.95, p = 0.018) and the combination was well tolerated [1250]. On a histopathological and molecular level, there is preliminary evidence that platinum adds efficacy in patients with aggressive variant PCa molecular signatures including TP53, RB1, and PTEN [1251].
- Patients with mCRPC and alterations in DDR genes are more sensitive to platinum chemotherapy than unselected patients [1252], also after progression on PARP inhibitors. Interestingly, in contemporary retrospective series, unselected patients as well as patients without DDR gene alterations also showed a 50% PSA decline in up to 36% of patients [1253]. In view of the excellent tolerability of e.g., carboplatin monotherapy, platinum could be offered to patients with far advanced mCRPC harbouring DDR gene aberrations after having progressed on standard treatment options. Prospective controlled trials are ongoing.

#### Referenzen:

1194. de Bono, J., et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2020. 382: 2091. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32343890/>
1195. Hussain, M., et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2020. 383: 2345. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32955174/>
1211. Ryan, C.J., et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*, 2013. 368: 138. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23228172/>
1212. Ryan, C.J., et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2015. 16: 152. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25601341/>

1213. Roviello, G., et al. Targeting the androgenic pathway in elderly patients with castration-resistant prostate cancer: A meta-analysis of randomized trials. *Medicine (Baltimore)*, 2016. 95: e4636. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27787354/>
1214. Beer, T.M., et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*, 2014. 371: 424. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24881730/>
1215. Graff, J.N., et al. Efficacy and safety of enzalutamide in patients 75 years or older with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer: results from PREVAIL. *Ann Oncol*, 2016. 27: 286. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26578735/>
1216. Evans, C.P., et al. The PREVAIL Study: Primary Outcomes by Site and Extent of Baseline Disease for Enzalutamide-treated Men with Chemotherapy-naive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2016. 70: 675. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27006332/>
1217. Shore, N.D., et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2016. 17: 153. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26774508/>
1218. Beer, T.M., et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol*, 2017. 71: 151. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27477525/>
1219. Tannock, I.F., et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*, 2004. 351: 1502. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15470213/>
1220. Scher, H.I., et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 1402. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26903579/>
1221. Armstrong, A.J., et al. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res*, 2010. 16: 203. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20008841/>
1222. Italiano, A., et al. Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (age 75 and older) with castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*, 2009. 55: 1368. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18706755/>
1223. Horgan, A.M., et al. Tolerability and efficacy of docetaxel in older men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in the TAX 327 trial. *J Geriatr Oncol*, 2014. 5: 119. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24495703/>
1224. Kellokumpu-Lehtinen, P.L., et al. 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013. 14: 117. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23294853/>
1231. de Bono, J.S., et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*, 2010. 376: 1147. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20888992/>
1232. Scher, H.I., et al. Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target. *J Natl Cancer Inst*, 1996. 88: 1623. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8931606/>
1233. Sartor, A., et al. Cabazitaxel vs docetaxel in chemotherapy-naive (CN) patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): A three-arm phase III study (FIRSTANA). *J Clin Oncol* 2016. 34: Abstract 5006. [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.34.15\\_suppl.5006](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.5006)
1234. Eisenberger, M., et al. Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m<sup>2</sup>) and the Currently Approved Dose (25 mg/m<sup>2</sup>) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-PROSELICA. *J Clin Oncol*, 2017. 35: 3198. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28809610/>
1235. Di Lorenzo, G., et al. Peg-filgrastim and cabazitaxel in prostate cancer patients. *Anticancer Drugs*, 2013. 24: 84. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23044721/>
1236. de Bono, J.S., et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*, 2011. 364: 1995. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21612468/>
1237. Fizazi, K., et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2012. 13: 983. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22995653/>
1238. Scher, H.I., et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*, 2012. 367: 1187. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22894553/>
1239. Parker, C., et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*, 2013. 369: 213. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23863050/>
1240. Hoskin, P., et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol*, 2014. 15: 1397. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25439694/>
1241. European Medicines Agency. EMA restricts use of prostate cancer medicine Xofigo. 2018. [Access date March 2022]. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-restricts-use-prostate-cancer-medicine-xofigo>

1242. Smith, M., et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2019. 20: 408. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30738780/>
1243. de Bono, J.S., et al. Subsequent Chemotherapy and Treatment Patterns After Abiraterone Acetate in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Post Hoc Analysis of COU-AA-302. *Eur Urol*, 2017. 71: 656. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27402060/>
1244. Badrising, S., et al. Clinical activity and tolerability of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer who progress after docetaxel and abiraterone treatment. *Cancer*, 2014. 120: 968. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24382803/>
1245. Zhang, T., et al. Enzalutamide versus abiraterone acetate for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother*, 2015. 16: 473. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25534660/>
1246. Antonarakis, E.S., et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med*, 2014. 371: 1028. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25184630/>
1247. Attard, G., et al. Abiraterone Alone or in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer With Rising Prostate-Specific Antigen During Enzalutamide Treatment. *J Clin Oncol*, 2018. 36: 2639. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30028657/>
1248. Hofman, M.S., et al. [(177)Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet*, 2021. 397: 797. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33581798/>
1249. Mateo, J., et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2015. 373: 1697. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26510020/>
1250. Mateo, J., et al. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2020. 21: 162. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31806540/>
1251. de Bono, J.S., et al. Final overall survival (OS) analysis of PROfound: Olaparib vs physician's choice of enzalutamide or abiraterone in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *Ann Oncol* 2020. 31: S507. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-virtual-congress-2020/final-overall-survivalos-analysis-of-profound-olaparib-vs-physician-s-choice-of-enzalutamide-or-abiraterone-in-patientspts-with-metastatic-c>
1252. European Medicines Agency. Lynparza (olaparib). 2014. [Access date March 2022]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lyparza>
1253. Abida, W., et al. Rucaparib in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Harboring a BRCA1 or BRCA2 Gene Alteration. *J Clin Oncol*, 2020. 38: 3763. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32795228/>
1255. Khalaf, D.J., et al. Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. *Lancet Oncol*, 2019. 20: 1730. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31727538/>
1256. Miyake, H., et al. Comparative Assessment of Efficacies Between 2 Alternative Therapeutic Sequences With Novel Androgen Receptor-Axis-Targeted Agents in Patients With Chemotherapy-Naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer*, 2017. 15: e591. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28063845/>
1257. Terada, N., et al. Exploring the optimal sequence of abiraterone and enzalutamide in patients with chemotherapy-naïve castration-resistant prostate cancer: The Kyoto-Baltimore collaboration. *Int J Urol*, 2017. 24: 441. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28455853/>
1258. Azad, A.A., et al. Efficacy of enzalutamide following abiraterone acetate in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Eur Urol*, 2015. 67: 23. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25018038/>
1259. Kobayashi, T., et al. Sequential Use of Androgen Receptor Axis-targeted Agents in Chemotherapy-naïve Castration-resistant Prostate Cancer: A Multicenter Retrospective Analysis With 3-Year Follow-up. *Clin Genitourin Cancer*, 2020. 18: e46. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31759831/>
1260. Komura, K., et al. Comparison of Radiographic Progression-Free Survival and PSA Response on Sequential Treatment Using Abiraterone and Enzalutamide for Newly Diagnosed Castration-Resistant Prostate Cancer: A Propensity Score Matched Analysis from Multicenter Cohort. *J Clin Med*, 2019. 8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31430900/>
1261. Matsubara, N., et al. Abiraterone Followed by Enzalutamide Versus Enzalutamide Followed by Abiraterone in Chemotherapy-naïve Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer*, 2018. 16: 142.
1262. Maughan, B.L., et al. Comparing Sequencing of Abiraterone and Enzalutamide in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Retrospective Study. *Prostate*, 2017. 77: 33.
1267. Sartor, O., et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer.

**Lowrance WT et al. 2023 [9].**

*American Urological Association / American Society for Radiation Oncology / Society of Urologic Oncology*

Advanced Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline PART II

**Zielsetzung/Fragestellung**

The summary presented herein represents Part II of the two-part series dedicated to Advanced Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline discussing prognostic and treatment recommendations for patients with castration-resistant disease.

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren angegeben;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist über den Hintergrundtext dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- The systematic review utilized to inform this guideline was conducted by an independent methodological consultant
- Ovid MEDLINE (1998 to January Week 5 2019), Cochrane Central Register of Controlled Trials (through December 2018), and Cochrane Database of Systematic Reviews (2005 through February 6, 2019). An updated search was conducted prior to publication through January 20, 2020

LoE

**Table 1: Strength of Evidence Definitions**

AUA Strength of Evidence Category	GRADE Certainty Rating	Definition
A	High	<ul style="list-style-type: none"> <li>• We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect</li> </ul>
B	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>• We are moderately confident in the effect estimate</li> <li>• The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different</li> </ul>
C	Low	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Our confidence in the effect estimate is limited</li> <li>• The true effect may be substantially different from the estimate of the effect</li> </ul>
	Very Low	<ul style="list-style-type: none"> <li>• We have very little confidence in the effect estimate</li> <li>• The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect</li> </ul>



## GoR

**Table 2: AUA Nomenclature Linking Statement Type to Level of Certainty, Magnitude of Benefit or Risk/Burden, and Body of Evidence Strength**

Evidence Grade	Evidence Strength A (High Certainty)	Evidence Strength B (Moderate Certainty)	Evidence Strength C (Low Certainty)
<b>Strong Recommendation</b> (Net benefit or harm substantial)	-Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) is substantial -Applies to most patients in most circumstances and future research is unlikely to change confidence	-Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) is substantial -Applies to most patients in most circumstances but better evidence could change confidence	-Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) appears substantial -Applies to most patients in most circumstances but better evidence is likely to change confidence (rarely used to support a Strong Recommendation)
<b>Moderate Recommendation</b> (Net benefit or harm moderate)	-Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) is moderate -Applies to most patients in most circumstances and future research is unlikely to change confidence	-Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) is moderate -Applies to most patients in most circumstances but better evidence could change confidence	-Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) appears moderate -Applies to most patients in most circumstances but better evidence is likely to change confidence
<b>Conditional Recommendation</b> (Net benefit or harm comparable to other options)	-Benefits=Risks/Burdens -Best action depends on individual patient circumstances -Future Research is unlikely to change confidence	-Benefits= Risks/Burdens -Best action appears to depend on individual patient circumstances -Better evidence could change confidence	-Balance between Benefits & Risks/Burdens unclear -Net benefit (or net harm) comparable to other options -Alternative strategies may be equally reasonable -Better evidence likely to change confidence
<b>Clinical Principle</b>	a statement about a component of clinical care that is widely agreed upon by urologists or other clinicians for which there may or may not be evidence in the medical literature		
<b>Expert Opinion</b>	a statement, achieved by consensus of the Panel, that is based on members' clinical training, experience, knowledge, and judgment for which there may or may not be evidence in the medical literature		

### Sonstige methodische Hinweise

- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren angegeben, können aber nicht überprüft werden

## **Empfehlungen**

### **Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer**

#### **Treatment**

**27. In newly diagnosed mCRPC patients, clinicians should offer continued ADT with abiraterone acetate plus prednisone, docetaxel, or enzalutamide. (Strong Recommendation; Evidence Level: Grade A [abiraterone acetate plus prednisone and enzalutamide]/B [docetaxel])**

#### Hintergrundinformation:

Abiraterone acetate plus prednisone, enzalutamide, and docetaxel chemotherapy all have an FDA indication for use in men with mCRPC. For each agent, there is a randomized clinical trial that shows a survival benefit for men with mCRPC. [...]

#### *Abiraterone Acetate*

COU-AA-302 study, Ryan et al.<sup>116</sup>

COU-AA-301 trial, de Bono et al.<sup>22</sup>

*Enzalutamide*

PREVAIL study, Beer et al.<sup>118</sup>

AFFIRM study, Scher et al.<sup>21</sup>

*Docetaxel*

TAX-327 trial, Tannock et al.<sup>19,119,20</sup>

[...] The choice of initial treatment in this disease state should be driven by side effect profile and prior treatment. [...] A second issue is prior treatment. All of the trials above were performed prior to studies demonstrating the efficacy of apalutamide, darolutamide, enzalutamide, abiraterone acetate, and docetaxel in mHSPC and nmCRPC disease states. As such, the choice of subsequent therapy should be influenced by prior therapy, and clinicians should favor treatments that have a different mechanism of action than what was used previously.

## **28. In mCRPC patients who are asymptomatic or minimally symptomatic, clinicians may offer sipuleucel-T. (Conditional Recommendation; Evidence Level: Grade B)**

Sipuleucel-T is an immunotherapy for the management of mCRPC. Sipuleucel-T immunotherapy is an FDA-approved agent in this setting based upon the results of the IMPACT trial,<sup>23</sup> published in 2010. [...] Enrollment was restricted to patients with ECOG performance status scores of 0 or 1 who were asymptomatic or minimally symptomatic; patients with visceral metastases were excluded. As such, sipuleucel-T should only be considered for patients with asymptomatic or minimally symptomatic mCRPC. Sipuleucel-T is not associated with objective anti-tumor activity; its use is not appropriate for patients with large tumor burdens, those with visceral disease or with rapidly progressive disease. The use of sipuleucel-T immunotherapy is not recommended in symptomatic disease that necessitates opioid use, consistent with the FDA indication for this approach.

## **29. Clinicians should offer radium-223 to patients with symptoms from bony metastases from mCRPC and without known visceral disease or lymphadenopathy >3cm. (Strong Recommendation; Evidence Level: Grade B)**

Radium-223 is an  $\alpha$ -emitting radiopharmaceutical capable of inducing double strand DNA breaks in cancer cells while minimizing exposure to surrounding marrow [...]. This is an appropriate treatment for patients with symptomatic bone pain and non-visceral metastases. A phase III trial<sup>25</sup> with radium-223 in symptomatic men with progressive mCRPC with or without prior docetaxel exposure and no evidence of visceral metastasis reported improvement in median survival; 14.9 months. [...] As radium-223 targets bone only and is not associated with a PSA decline in a majority of patients, it is imperative for the clinician to carefully assess the patient on a monthly basis. Progression in non-bone sites is not infrequent during this six-month period of treatment. Given the lack of utility of PSA measurement in this space, the Panel recommends consideration to obtain abdomen/pelvis CT imaging and chest x-ray even in the absence of symptoms prior to cycle 4 (of planned 6 monthly cycles) to assess for occult disease progression. Clinicians should also be advised against concurrent use of abiraterone acetate plus prednisone in combination with radium-223 given the association with a higher risk of skeletal related events.<sup>120</sup>

## **30. In sequencing agents, clinicians should consider prior treatment and consider recommending therapy with an alternative mechanism of action. (Moderate Recommendation; Evidence Level: Grade B)**

Optimal sequencing of agents in mCRPC remains an understudied area of research. As most of the agents approved for mCRPC were studied contemporaneously, the control arms typically were inactive agents such as prednisone or mitoxantrone. Furthermore, the only approved agent with a demonstrated survival benefit was docetaxel, so studies of abiraterone acetate and enzalutamide were done in patients either after or before exposure to docetaxel (e.g., COU-AA-301 and COU-AA-302, AFFIRM and PREVAIL, respectively).<sup>21,22,116-118</sup> One conclusion of these trials was that at least the next generation ART therapies abiraterone acetate and enzalutamide clearly have activity both before and after docetaxel chemotherapy. The largest trial evaluating the sequencing of two ART therapies was performed in Canada and was a randomized phase II trial evaluating the sequence of abiraterone acetate plus prednisone followed by enzalutamide (group A) versus the opposite sequence (group B).<sup>121</sup> [...] This study suggests that abiraterone acetate plus prednisone followed by enzalutamide would be the favored sequence in mCRPC if both agents were used. In the Prophecy trial,<sup>122</sup> 118 men with mCRPC were enrolled who were starting abiraterone acetate or enzalutamide treatment. [...] Men with AR-V7–positive mCRPC had fewer confirmed PSA responses (0% to 11%) or soft tissue responses (0% to 6%).

**31. In mCRPC patients who received prior docetaxel chemotherapy with or without prior abiraterone acetate plus prednisone or enzalutamide for the treatment of CRPC, clinicians may offer cabazitaxel. (Conditional Recommendation; Evidence Level: Grade B)**

**32. In mCRPC patients who received prior docetaxel chemotherapy and abiraterone acetate plus prednisone or enzalutamide, clinicians should recommend cabazitaxel rather than an alternative androgen pathway directed therapy. (Strong Recommendation; Evidence Level: Grade B)**

Cabazitaxel was approved as second-line chemotherapy in 2010 based on the results of the TROPIC trial.<sup>14</sup> TROPIC randomized 755 men with mCRPC who had previously received docetaxel chemotherapy and demonstrated median survival of 15.1 months in the cabazitaxel group and 12.7 months in the mitoxantrone group. The HR for death of men treated with cabazitaxel compared with those taking mitoxantrone was 0.70 (95% CI 0.59-0.83;  $p < 0.0001$ ).

Abiraterone acetate and enzalutamide were not available at the time of the TROPIC trial, so it is unknown if this would have influenced the positive outcomes seen in TROPIC.

Optimal third line therapy for mCRPC is unknown. The majority of patients will receive one ART with abiraterone acetate plus prednisone or enzalutamide and docetaxel chemotherapy. The CARD trial<sup>32</sup> tested the efficacy and safety of cabazitaxel versus the alternative ART therapy in patients with mCRPC who progressed after two prior therapies. A total of 255 patients were randomized, and progression or death was reported in 73.6% in the cabazitaxel group compared with 80.2% in the group that received a second ART (HR [0.54; 95% CI 0.40-0.73;  $p < 0.001$ ). The median OS was 13.6 months with cabazitaxel and 11.0 months with the androgen-signaling-targeted inhibitor (HR for death [0.64; 95% CI 0.46-0.89;  $p [0.008]$ ).

**33. Clinicians should offer a PARP inhibitor to patients with deleterious or suspected deleterious germline or somatic homologous recombination repair gene-mutated mCRPC following prior treatment with enzalutamide or abiraterone acetate, and/or a taxane-based chemotherapy. Platinum based chemotherapy may be offered as an alternative for patients who cannot use or obtain a PARP inhibitor. (Moderate Recommendation; Evidence Level: Grade C)**

In the randomized, open-label, phase 3 PROfound trial,<sup>33</sup> de Bono et al. randomly assigned 387 patients with progression on enzalutamide or abiraterone acetate (2:1) to receive olaparib or the physician's choice of enzalutamide or abiraterone acetate (control). All patients had a qualifying alteration in prespecified genes with a direct or indirect role in homologous recombination repair. Cohort A had at least one alteration in BRCA1, BRCA2, or ATM; cohort B had alterations in any of 12 other prespecified genes. Median OS in cohort A was 18.5 months with olaparib compared to 15.1 months in the control group. Investigators noted that anemia and nausea were the main toxic effects seen in patients on olaparib.

**34. In patients with mismatch repair deficient or microsatellite instability high mCRPC, clinicians should offer pembrolizumab. (Moderate Recommendation; Evidence Level: Grade C)**

#### Referenzen

14. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M et al: Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147.

19. Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502.

20. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA et al: Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1513.

21. Scher HI, Fizazi K, Saad F et al: Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1187.

22. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A et al: Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1995.

23. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND et al: Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 411.

25. Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al: Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 213.

32. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN et al: Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2019;
33. De Bono J, Mateo J, Fizazi K et al: Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2020; 382: 2091. 381: 2506
116. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K et al: Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol 2015;16:152.
117. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS et al: Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med 2013;368:138.
118. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE et al: Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med. 2014;371:424.
119. Berthold DR, Pond GR, Soban F et al: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. J Clin Oncol 2008;26:242.
120. Smith M, Parker C, Saad F et al: Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019; 20: 408.
121. Khalaf DJ, Annala M, Taavitsainen S et al: Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. Lancet Oncol 2019; 20:1730.
122. Armstrong AJ, Halabi S, Luo J et al: Prospective multicenter validation of androgen receptor splice variant 7 and hormone therapy resistance in high-risk castration-resistant prostate cancer: the PROPHECY study. J Clin Oncol 2019; 37: 1120.

---

### Saad F et al., 2022 [13].

Canadian Urological Association (CUA)-Canadian Uro Oncology Group (CUOG) guideline  
Management of castration-resistant prostate cancer (CRPC)

#### Zielsetzung/Fragestellung

#### Methodik

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; keine Angaben
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; sind angegeben
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; kein Hinweis
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; kein Hinweis
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- This is an update of CUA guideline previously published online June 25, 2019
- MEDLINE search of the English language and conference proceedings were used to produce the present document.

##### LoE/GoR

- Wherever Level 1 evidence is lacking, the guideline attempts to provide expert opinion to aid in the management of patients.
- Levels of evidence and grades of recommendation employ the International Consultation on Urologic Disease (ICUD)/WHO modified Oxford Center for

Evidence-Based Medicine grading system. Based on a modified GRADE methodology,

- The strength of each recommendation is represented by the words STRONG or WEAK.
- Grading: ICUD <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/nau.20845>
- Level 1 evidence (incorporates Oxford 1a, 1b) usually involves meta-analysis of trials (RCTs) or a good quality randomized controlled trial, or “all or none” studies in which no treatment is not an option, for example, in vesicovaginal fistula.
- Level 2 evidence (incorporates Oxford 2a, 2b, and 2c) includes “low” quality RCT (e.g., <80% follow-up) or meta-analysis (with homogeneity) of good quality prospective “cohort studies.” These may include a single group when individuals who develop the condition are compared with others from within the original cohort group. There can be parallel cohorts, where those with the condition in the first group are compared with those in the second group.
- Level 3 evidence (incorporates Oxford 3a, 3b, and 4) includes:
  - Good quality retrospective “case–control studies” where a group of patients who have a condition are matched appropriately (e.g., for age, sex, etc.) with control individuals who do not have the condition.
  - Good quality “case series” where a complete group of patients all, with the same condition/disease/therapeutic intervention, are described, without a comparison control group.
- Level 4 evidence (incorporates Oxford 4) includes expert opinion where the opinion is based not on evidence but on “first principles” (e.g., physiological or anatomical) or bench research. The Delphi process can be used to give “expert opinion” greater authority. In the Delphi process a series of questions are posed to a panel; the answers are collected into a series of “options”; the options are serially ranked; if a 75% agreement is reached then a Delphi consensus statement can be made

Grade A recommendation usually depends on consistent Level 1 evidence and often means that the recommendation is effectively mandatory and placed within a clinical care pathway. However, there will be occasions where excellent evidence (Level 1) does not lead to a Grade A recommendation, for example, if the therapy is prohibitively expensive, dangerous, or unethical. Grade A recommendation can follow from Level 2 evidence. However, a Grade A recommendation needs a greater body of evidence if based on anything except Level 1 evidence.

Grade B recommendation usually depends on consistent Level 2 and/or 3 studies, or “majority evidence” from RCTs.

Grade C recommendation usually depends on Level 4 studies or “majority evidence” from Level 2/3 studies or Delphi processed expert opinion.

Grade D “No recommendation possible” would be used where the evidence is inadequate or conflicting and when expert opinion is delivered without a formal analytical process, such as by Delphi.

#### Sonstige methodische Hinweise

- Rückfrage an Leitlinienansprechpartner ohne Antwort:
  - Keine Hinweise zu Gremium,
  - Keine Hinweise auf Suchzeitraum

## Empfehlungen

### **Treatment of mCRPC**

#### **I. AR signaling therapeutic options**

##### **Abiraterone acetate**

###### In the chemo-naive setting:

- **Recommendation:** Abiraterone acetate 1000 mg/day plus prednisone 5 mg twice daily is recommended for first-line therapy for asymptomatic or minimally symptomatic mCRPC (**Level 1, Strong recommendation**).

Hintergrund: In asymptomatic or minimally symptomatic patients (defined as pain that is relieved by acetaminophen or a non-steroidal anti-inflammatory) without visceral metastases, abiraterone acetate significantly improved radiographic PFS (16.5 vs. 8.3 months) (HR 0.53; 95% CI 0.45–0.62;  $p < 0.001$ ) and had a statistically significant 4.4-month improvement in OS (HR 0.81;  $p = 0.0033$ ).<sup>13,14</sup> Abiraterone also significantly delayed time to pain progression, time to chemotherapy initiation, time to opiate initiation, and deterioration of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status.

###### In the post-docetaxel setting:

- **Recommendation:** Abiraterone acetate 1000 mg per day plus prednisone 5 mg twice daily is recommended in patients progressing on or after docetaxel-based chemotherapy (**Level 1, Strong recommendation**).

Hintergrund: In the post-docetaxel setting, abiraterone-prednisone compared to placebo-prednisone significantly prolonged median OS by 4.6 months (15.8 vs. 11.2 months; HR 0.74;  $p = 0.0001$ ) in patients with mCRPC who had progressed after docetaxel treatment. Moreover, all secondary endpoints provided support for the superiority of abiraterone over placebo: median time to PSA progression (8.5 vs. 6.6 months; HR 0.63;  $p < 0.0001$ ), radiographic PFS (5.6 vs. 3.6 months; HR 0.66;  $p < 0.0001$ ), confirmed PSA response rate defined as  $\geq 50\%$  reduction in PSA from the pretreatment baseline PSA (29% vs. 5.5%;  $p < 0.0001$ ), and objective response by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) (14.8% vs. 3.3%;  $p < 0.0001$ ).<sup>15</sup>

##### **Enzalutamide**

###### In the chemo-naive setting:

- **Recommendation:** Enzalutamide 160 mg per day is recommended as first-line therapy for asymptomatic or minimally symptomatic mCRPC (**Level 1, Strong recommendation**).

Hintergrund: In asymptomatic or minimally symptomatic patients (defined as pain that is relieved by acetaminophen or a non-steroidal anti-inflammatory), enzalutamide decreased the risk of radiographic progression or death by 81% (HR 0.19; 95% CI 0.15–0.23;  $p < 0.001$ ) and the risk of death by 29% (HR 0.71; 95% CI 0.60–0.84;  $p < 0.001$ ) as compared to placebo. The benefit of enzalutamide was demonstrated for all secondary endpoints, including time to initiation of cytotoxic chemotherapy, time to first skeletal-related event (SRE), best overall soft tissue response (59% vs. 5%;  $p < 0.001$ ), time to PSA progression (HR 0.17;  $p < 0.001$ ), and  $\geq 50\%$  PSA decline rate (78% vs. 4%;  $p < 0.001$ ). Enzalutamide also significantly delayed time to pain progression, time to opiate initiation, and deterioration of the ECOG performance status.<sup>16,17</sup>

###### In the post-docetaxel setting:

- **Recommendation:** Enzalutamide 160 mg per day is recommended in patients progressing on or after docetaxel-based chemotherapy (**Level 1, Strong recommendation**).

Hintergrund: In patients previously treated with docetaxel, the trial compared enzalutamide and placebo. The study demonstrated a significant advantage in OS of 4.8 months (18.4 vs. 13.6 months; HR 0.62;  $p < 0.0001$ ) and in all secondary endpoints, including confirmed PSA response rate (54% vs. 2%;  $p < 0.001$ ), soft-tissue response rate (29% vs. 4%;  $p < 0.001$ ), time to PSA progression (8.3 vs. 3.0 months; HR 0.25;  $p < 0.001$ ), radiographic PFS (8.3 vs. 2.9 months; HR 0.40;  $p < 0.001$ ), and the time to the first SRE (16.7 vs. 13.3 months; HR 0.69;  $p < 0.001$ ).<sup>18</sup>

- NOTE: The studies in the chemo-naive setting did not include patients with moderate or severe symptoms; however, abiraterone and enzalutamide may be potential therapeutic options in patients who are deemed chemotherapy-ineligible or refuse chemotherapy (Expert opinion).

## II. Chemotherapy

### First-line systemic chemotherapy

#### Docetaxel

- **Recommendation:** Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> intravenous (IV) every three weeks with 5 mg oral prednisone twice daily is recommended for patients with mCRPC (**Level 1, Strong recommendation**).

**Hintergrund:** The TAX-327 study randomized 1006 patients to one of three treatment arms: 1) docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> IV every three weeks; 2) docetaxel 30 mg/m<sup>2</sup> weekly for five of six weeks; or 3) control therapy with mitoxantrone.<sup>19</sup> The study reported improved survival with docetaxel (every three weeks) compared with mitoxantrone-prednisone (median survival 18.9 vs. 16.5 months; HR 0.76; 95% CI 0.62–0.94; two-sided p=0.009). No OS benefit was observed with docetaxel given on a weekly schedule (HR 0.91; 95% CI 0.75–1.11; two-sided p=0.36). Significantly, more patients treated with docetaxel (every three weeks) achieved a pain response compared with patients receiving mitoxantrone (35% vs. 22%; p=0.01). Quality of life response, defined as a sustained 16-point or greater improvement from baseline on two consecutive measurements, was higher with docetaxel given every three weeks (22% vs. 13%; p=0.009) or weekly (23% vs. 13%; p=0.005) compared with mitoxantrone. PSA response rates were also statistically significantly higher with docetaxel compared to mitoxantrone.<sup>19</sup> Although patients received up to 10 cycles of treatment if no progression and no prohibitive toxicities were noted, the duration of therapy should be based on the assessment of benefit and toxicities. Rising PSA alone should not be used as the sole criteria for progression; assessment of response should incorporate clinical and radiographic criteria.

- **Recommendation:** Alternative therapies that have not demonstrated improvement in OS but can provide disease control, palliation, and improve quality of life include weekly docetaxel plus prednisone, and mitoxantrone plus prednisone (**Level 2, Weak recommendation**).
- **Recommendation:** The timing of docetaxel therapy in men with evidence of metastases but without symptoms should be discussed with patients, and therapy should be individualized based on patients' clinical status and preferences (**Level 3, Weak recommendation**).
- **Recommendation:** Patients who do not respond to first-line ADT or who progress clinically or radiologically without significant PSA elevations may have neuroendocrine differentiation. Biopsy of accessible lesions should be considered to identify these patients; these patients should then be treated with combination chemotherapy, such as cisplatin/etoposide or carbo-platin/etoposide (**Level 3, Weak recommendation**).

## III. Bone-targeted therapy

### Life-prolonging therapy

#### Radium-223

- **Recommendation:** Radium-223 every four weeks for six cycles is recommended in patients with pain due to bone metastases and who do not have visceral metastases (**Level 1, Strong recommendation**).

**Hintergrund:** Radium-223 (previously known as alpharadin) is an intravenous alpha-emitting agent that mimics calcium, preferentially targeting bone metastases. In a randomized, phase 3 study, radium-223 given every four weeks for six cycles was compared to placebo.<sup>20</sup> Radium-223 demonstrated a significant improvement in OS and symptomatic SREs. OS was improved by 3.6 months (HR 0.7; p<0.0001) and symptomatic SREs were delayed by 5.8 months (p<0.0001). The study included patients with symptomatic bone metastases who were post-docetaxel or ineligible for docetaxel.<sup>24</sup> The study excluded patients with visceral metastases or lymph node metastases greater than 3 cm. PSA measurements while receiving

radium-223 cannot provide evidence of whether patients are benefitting or not. Given the mechanism of action of the drug, alkaline phosphatase appears to be a better marker of activity. A phase 3 study in the first-line mCRPC setting compared radium-223 in combination with abiraterone/prednisone vs. abiraterone/prednisone alone and demonstrated no advantage and an increased risk of fractures.<sup>25</sup>

**Recommendation** Radium-223 should not be combined with abiraterone. A bone-supportive agent (denosumab or zoledronic acid) should always be used when using radium-223 (**Level 1, Strong recommendation**).

#### Zusammenfassung:

2021 CUA-CUOG CRPC guideline summary
Castration-resistant prostate cancer (CRPC) includes a wide range of disease types: from patients without metastases or symptoms with rising prostate-specific antigen (PSA) levels despite androgen deprivation therapy (ADT) to patients with metastases and significant debilitation due to cancer symptoms.
<b>Androgen deprivation therapy</b> Because androgen receptor remains active in most patients who have developed castration-resistant disease, it is recommended that ADT be continued for the remainder of a patient's life ( <i>Strong recommendation</i> ).
<b>II. Chemotherapy-naïve metastatic CRPC (mCRPC) without symptoms or minimally symptomatic</b> 1. Abiraterone acetate 1000 mg/day plus prednisone 5 mg twice daily is recommended as first-line therapy ( <i>Level 1, Strong recommendation</i> ). 2. Enzalutamide 160 mg/day is recommended as first-line therapy ( <i>Level 1, Strong recommendation</i> ). 3. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> every three weeks plus 5 mg oral prednisone twice daily can be offered ( <i>Level 1, Strong recommendation</i> ). The timing of docetaxel therapy in men with evidence of metastases but without symptoms should be discussed with the patient and therapy should be individualized based on the patient's clinical status and preference.
<b>III. mCRPC with moderate or severe symptoms</b> 1. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> every three weeks plus 5 mg oral prednisone twice daily is recommended ( <i>Level 1, Strong recommendation</i> ). 2. Radium-223 every four weeks for six cycles is recommended in patients with pain due to bone metastases and who do not have visceral metastases ( <i>Level 1, Strong recommendation</i> ). Radium-223 significantly improved overall survival and reduced symptomatic skeletal-related events in patients with symptomatic mCRPC who had previously received docetaxel chemotherapy or were deemed unfit for docetaxel. 3. Abiraterone acetate 1000 mg/day plus prednisone 5 mg twice daily or enzalutamide 160 mg/day may be considered as first-line therapy in patients who cannot receive or refuse docetaxel ( <i>Expert opinion</i> ).
<b>IV. mCRPC who progress after docetaxel-based chemotherapy</b> Options with survival benefit 1. Cabazitaxel (25 mg/m <sup>2</sup> ) plus prednisone (5 mg/day) ( <i>Level 1, Strong recommendation</i> ). 2. Radium-223 every four weeks for six cycles ( <i>Level 1, Strong recommendation</i> ). 3. If not received prior to docetaxel: i. Abiraterone acetate (1000 mg per day) plus prednisone (5 mg twice daily) ( <i>Level 1, Strong recommendation</i> ) ii. Enzalutamide (160 mg/day) ( <i>Level 1, Strong recommendation</i> ) Options with unknown survival benefit 1. Docetaxel plus prednisone re-exposure in patients who have had a previous favorable response to docetaxel may be reasonable ( <i>Expert opinion</i> ). 2. Mitoxantrone plus prednisone may be offered for palliative pain relief ( <i>Expert opinion, Weak recommendation</i> ).
<b>V. Patients with CRPC and bone metastases (includes the pre- or post-chemotherapy settings)</b> 1. Denosumab (120 mg subcutaneous) or zoledronic acid (4 mg intravenous) every four weeks, along with daily calcium and vitamin D supplementation is recommended to prevent disease-related skeletal complications ( <i>Level 1, Strong recommendation</i> ).
<b>VI. Patients with mCRPC and HRR mutation who have progressed on a previous ARAT with or without taxane exposure</b> 1. Olaparib 300 mg BID

#### Referenzen aus Leitlinien

- Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138-48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209096>
- Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone vs. placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): Final overall survival analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:152-60. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71205-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71205-7)
- de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364:1995-2005. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1014618>
- Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424-33. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1405095>
- Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: Extended analysis of the phase 3 PREVAIL study. *Eur Urol* 2017;71: 151-4. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.07.032>
- Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-97. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1207506>
- Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-12. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa040720>
- de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: A randomized open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61389-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61389-X)



24. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213-23. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1213755>
25. Smith M, Parker C, Saad F, et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019 Feb 6. [Epub ahead of print]. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30860-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30860-X)

---

## Alberta Health Services, 2022 [1].

Advanced/ Metastatic Prostate Cancer. *CLINICAL PRACTICE GUIDELINE GU-010 Version 3*

### Leitlinienorganisation/Fragestellung

- 2. How should advanced/ metastatic prostate cancer be treated?
- 3. How should advanced/ metastatic prostate cancer patients be followed after treatment?

### Methodik

#### Grundlage der Leitlinie

This guideline was originally developed to include early stage prostate cancer in 2005 (updated in January 2009, January 2011, September 2013, October 2014, March 2015) and subsequently split into an advanced/ metastatic only guideline in June 2018.

- Repräsentatives Gremium, aber keine Patientenvertreter\*innen; This guideline was reviewed and endorsed by the Alberta GUTumour Team. Members include surgical oncologists, radiation oncologists, medical oncologists, nurses, pathologists, and pharmacists.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse (Delphi Prozess) und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- For the 2021 guideline update, selected phase III trials were reviewed by the Alberta GU Tumour group (summarized in Appendix A).
- For the 2020 guideline update, selected phase III trials were reviewed by the Alberta GU Tumour group (summarized in table 3 and 4)
- For the 2018 guideline updates, PubMed was searched; Inclusion criteria: phase III clinical trials, published between January 1, 2010 and June 1, 2018, English language.

**Table 3. Resources for Search of Published Guidelines**

Guideline Internet Sites
<a href="#">American Society of Clinical Oncology (ASCO)</a>
<a href="#">BC Cancer</a>
<a href="#">Canadian Agency for Drugs and Technology in Health (CADTH)</a>
<a href="#">Ontario Health/Cancer Care Ontario (CCO)</a>
<a href="#">European Society of Medical Oncology (ESMO)</a>
<a href="#">National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</a>
<a href="#">National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</a>
Guideline Clearinghouses
<a href="#">Cancer Guidelines Database</a>
<a href="#">CPG Infobase: Clinical Practice Guidelines</a>
<a href="#">ECRI Guidelines Trust</a>
<a href="#">Guideline International Network (G-I-N)</a>

**Table 4. Resources for Search of Primary Literature**

Databases
<a href="#">CINAHL</a> - Nursing and allied health literature
<a href="#">Cochrane Library</a> of Systematic Reviews
<a href="#">DynaMed Plus</a>
<a href="#">Embase</a> - Includes more European articles than Medline or PubMed
<a href="#">Medline</a>
<a href="#">PubMed</a> - 6 weeks ahead of Medline; includes citations to articles not yet assigned MESH headings
<a href="#">TripPro</a> - Clinical search engine
<a href="#">UpToDate</a> - Requires subscription
Other Resources
Conference Abstracts
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">ASH Annual Meeting Abstracts</a></li> <li>• <a href="#">San Antonio Breast Cancer Symposium Abstracts</a></li> </ul>
Drug Information
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">AHS Provincial Drug Formulary</a> (available on internal intranet only)</li> <li>• <a href="#">Alberta Blue Cross Drug Benefit List</a></li> <li>• <a href="#">Lexicomp®</a> (requires subscription)</li> <li>• <a href="#">CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR)</a></li> </ul>
Society Websites
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">Canadian Cancer Society</a></li> <li>• <a href="#">Canadian Partnership Against Cancer</a></li> <li>• <a href="#">American Cancer Society</a></li> </ul>
Grey Literature
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Google and Google Scholar</li> <li>• <a href="#">Grey Matters</a></li> </ul>

## LoE/GoR

- **Critical Appraisal of the Evidence:** The Knowledge Management Specialist (KMS) synthesizes the relevant details of the studies included from the literature search into evidence tables. The quality of the evidence is rated by the KMS and reviewed with the Working Group members according to the criteria in Table 5.

**Table 5. Levels of Evidence**

Level	Description of Evidence
I	<ul style="list-style-type: none"> <li>• evidence from at least one large randomized controlled trial (RCT) of good methodological quality with low potential for bias</li> <li>• meta-analyses of RCTs without heterogeneity</li> </ul>
II	<ul style="list-style-type: none"> <li>• small RCTs</li> <li>• phase II RCTs</li> <li>• large RCTs with potential bias or meta-analyses including such trials RCTs with heterogeneity</li> </ul>
III	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prospective cohort studies</li> <li>• post-hoc and ad-hoc analyses of RCTs</li> </ul>
IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• retrospective cohort studies</li> <li>• case-control studies</li> <li>• instrument validation studies (<i>note: could be level III, based on size of population, methods</i>)</li> </ul>
V	<ul style="list-style-type: none"> <li>• studies without a control group</li> <li>• case reports</li> <li>• expert opinions</li> <li>• review articles or narrative reviews</li> <li>• Delphi studies</li> <li>• cross-sectional studies (<i>interviews, focus groups, surveys</i>)</li> </ul>

- **Formulating and Rating the Recommendations:** The Working Group members formulate the guideline recommendations based on existing published guidelines and the evidence synthesized by the KMS blended with expert clinical experience and local context. They may decide to adopt the recommendations of another institution without any revisions, adapt the recommendations of another institution with revisions, or develop their own recommendations; this decision may be based on the guideline questions, as well as the volume, quality, relevance, and novelty of existing guidelines. Beginning in late 2019, ratings of the strength of the recommendations will be included in all newly developed or updated CPGs, to better align with the standards outlined by the Institute

of Medicine.<sup>2</sup> These ratings take into consideration the description of known benefits and possible harms, the available evidence and confidence in the quality and consistency of this evidence, and a discussion of the role of clinical experience, values and opinions of the Working Group members. The strength of the recommendations is rated by the Working Group members according to the criteria in Table 6

**Table 6.** Strength of Recommendations

Grade	Description of Recommendation Strength
A	Strongly recommended; strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit.
B	Generally recommended; strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit.
C	Optional; insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risks/disadvantages.
D	Generally not recommended; moderate evidence against efficacy or for adverse outcomes.
E	Never recommended; strong evidence against efficacy or for adverse outcomes.

The criteria in Tables 5 and 6 were adapted from the Infectious Diseases Society of America<sup>3</sup> and the European Society for Medical Oncology (ESMO).

## Empfehlungen

### **Management of M+ Castrate Resistant Prostate Cancer (mCRPC)**

1. All patients with mCRPC should be considered for novel anti-androgen therapy (abiraterone/prednisone or enzalutamide) or clinical trial options PRIOR to initiation of previously used agents (such as NSAA's).

#### **2. Systemic Therapy**

Clinical trials should be given first consideration where appropriate. Following an androgen receptor axis targeted therapy (ARAT) (eg: , ARAT in the mCSPC setting) subsequent ARAT is discouraged, and taxane based chemotherapy should be strongly considered. Genetic testing for BRCA1/2 or ATM alterations following AR targeted therapy may also be considered, although testing is not yet standard of care and only available via patient pay programs. Genetic testing may have prognostic, therapeutic and familial screening implications, and special access to Poly ADP ribose Polymerase (PARP) inhibitor after treatment with an ARAT at any point of advanced prostate cancer management may be obtained if BRCA1/2 or ATM gene alteration is identified. Discussion at multi-disciplinary rounds is encouraged.

#### **A. 1st line options:**

- i. Abiraterone acetate 1000 mg oral daily in combination with prednisone 5 mg oral twice daily (COUGAR 302) can be used prior to docetaxel.<sup>23, 24</sup>
- ii. Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> IV every 3 weeks in combination with prednisone at a dose of 5 mg twice daily.
- iii. Enzalutamide 160mg oral daily can be used prior to docetaxel (PREVAIL).<sup>25</sup>

#### **B. 2nd line options:**

- i. Post progression on docetaxel chemotherapy:
  - a. Abiraterone acetate<sup>26</sup> or enzalutamide.<sup>27</sup>
  - b. Cabazitaxel IV every 3 weeks in combination with prednisone 10 mg oral daily.
    - 20 mg or 25 mg can be considered, as the PROSELICA trial.<sup>28</sup> demonstrated that 20 mg dose was non-inferior to the 25 mg dose and was associated with decreased toxicity.
  - c. Radium 223 is not funded or available in Alberta. Radium 223 can be given to patients with symptomatic bony metastatic CRPC without visceral metastases (ALSYMPCA).<sup>29, 30</sup> Ra 223 is administered upon referral to nuclear medicine and

given at a dose of 50 kBq (1.35 microcurie) per kg body weight at 4 week intervals for a total of 6 injections.

- ii. Post progression on Abiraterone, apalutamide, darolutamide or Enzalutamide.
  - a. Docetaxel chemotherapy.
  - b. Olaparib - for patients with BRCA1/2 or ATM alterations. (Not publicly funded, special access program required).<sup>31</sup>

### C. Subsequent lines:

- i. Sequencing with another agent listed above not previously used.
- ii. Optimal sequencing of these agents is unknown.
  - a. If a patient has already received docetaxel and one ARAT, the CARD trial would suggest that cabazitaxel would be the preferred subsequent agent provided the patient is medically fit for therapy.<sup>32</sup>
- iii. Docetaxel re-challenge every 3 weeks in combination with prednisone 5 mg oral twice a day may provide palliation.

### D. Bone targeted therapy:

treatment with bisphosphonates bone targeted agents should be considered for some patients with metastatic castrate resistant prostate cancer. See the bone health guideline (available: <https://www.albertahealthservices.ca/info/cancerguidelines.aspx>).

### 3. Palliative Radiotherapy

For a complete list of recommendations, see the Alberta Palliative Radiotherapy guidelines located (<http://www.albertahealthservices.ca/info/cancerguidelines.aspx> in the Radiotherapy Special Topics section).

Table 1: Systemic Therapy Trials for the Treatment of Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer

Drug	Trial Name	Indication	Arms of Study	PFS	p-value	Median OS	p-value
Abiraterone <sup>26, 36</sup>	COU-AA-301 (NCT00638690)	Post Docetaxel	5 mg of prednisone twice daily with 1000mg (4x 250mg) of abiraterone acetate (797 patients) or placebo (4x 250mg) daily	Abiraterone group: 5.6mo Placebo: 3.6 mo	p <0.001	Abiraterone group: 14.8mo Placebo: 10.9mo Median follow-up: 12.8mo	p<0.001, HR: 0.65, 95%CI: 0.54-0.77
Abiraterone <sup>23, 24</sup>	COU-AA-302 (NCT00887198)	Pre Docetaxel	Abiraterone acetate 1000mg (4 x 250mg) plus prednisone (5mg twice daily) (544 patients) vs placebo plus prednisone (544 patients)	Radiographic PFS Abiraterone group: 16.5mo vs placebo: 8.2mo median follow-up 22.2mo	p<0.0001, HR: 0.52, 95%CI: 0.45-0.61	Abiraterone: 35.3mo Placebo: 30.1 mo	p=0.0037 HR: 0.80; 95%CI: 0.69-0.93
Enzalutamide <sup>25</sup>	PREVAIL (NCT01212991)	Pre Docetaxel	872 in the enzalutamide group, 845 in the placebo group	Radiographic PFS at 12 months was 65% in the enzalutamide group compared to 14% in the placebo group	p<0.001, HR: 0.19, 95%CI: 0.15-0.23	OS was 72% (626 patients) in the enzalutamide group vs 63% (532 patients) in the placebo group	p<0.001, HR: 0.71, 95%CI: 0.60-0.84
Enzalutamide <sup>27, 37</sup>	AFFIRM (NCT00974311)	Post Docetaxel	Enzalutamide 160mg once daily (four capsules) (800 patients) vs placebo (399 patients).	Radiographic PFS Enzalutamide group: 8.3mo Placebo: 2.9mo	p<0.001, HR: 0.40	Enzalutamide group: 18.4mo Placebo: 13.6mo	p=0.0151, HR: 0.79, 95%CI: 0.66-0.95
Docetaxel <sup>38-40</sup>	TAX 327	Metastatic CRPC	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> q3 weekly + prednisone 5 mg bid vs. Mitoxantrone 12 mg/m <sup>2</sup> + prednisone 5 mg bid (3rd arm of weekly docetaxel demonstrated no benefit)	N/A	N/A	Docetaxel 18.9 vs Mitoxantrone 16.5 months	p=0.009, HR: 0.76, 95%CI: 0.62-0.94

### Referenzen

23. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *The New England Journal of Medicine*. 2013;368(2):138-148.

24. Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS, Logothetis CJ, Shore ND, de Souza P, et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). *European Urology*. 2014;66(5):815-825.
25. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *The New England Journal of Medicine*. 2014;371(5):424-433.
26. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2011;364(21):1995-2005.
27. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin M-E, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *The New England Journal of Medicine*. 2012;367(13):1187-1197.
28. Eisenberger M, Hardy-Bessard A, Kim C, Géczi L, Ford D, Mourey L, et al. Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m<sup>2</sup>) and the Currently Approved Dose (25 mg/m<sup>2</sup>) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-PROSELICA. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 10/01/2017 2017;35(28)
29. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2013;369(3):213-223.
30. Sartor O, Coleman R, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(7):738-746.
31. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 05/28/2020 2020;382(22)
32. de Wit R, de Bono J, Sternberg C, Fizazi K, Tombal B, Wülfing C, et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 12/26/2019 2019;381(26)
36. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2012;13(10):983-992.
37. Fizazi K, Scher HI, Miller K, Basch E, Sternberg CN, Cella D, et al. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(10):1147-1156.
38. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2004;351(15):1502-1512.
39. Berthold DR, Pond GR, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Survival and PSA response of patients in the TAX 327 study who crossed over to receive docetaxel after mitoxantrone or vice versa. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*. 2008;19(10):1749-1753.
40. Berthold DR, Pond GR, Roessner M, de Wit R, Eisenberger M, Tannock, et al. Treatment of hormone-refractory prostate cancer with docetaxel or mitoxantrone: relationships between prostate-specific antigen, pain, and quality of life response and survival in the TAX-327 study. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*. 2008;14(9):2763-2767.

---

## **Puente J et al., 2020 [11].**

Expert recommendations on the management of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer who progress after CHAARTED or LATITUDE

### **Zielsetzung/Fragestellung**

In 2018, there was no robust evidence to define the best next step for patients progressing to the castration-resistant state after ADT plus DOC (CHAARTED) or ABI (LATITUDE). Therefore, the aim of this document is to provide practical recommendations for the management of patients in this setting. These recommendations are based on the available evidence and experience of a panel of prostate cancer experts, covering common clinical scenarios and the characteristics of patients attended in daily practice.

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentativität des Gremiums wahrscheinlich nicht gegeben (am Delphi-Prozess nahmen 24 Onkologen mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit

Prostatakrebs teil, eine Beteiligung weitere Fachrichtungen sowie Patientenvertreter ist nicht ersichtlich);

- Interessenkonflikte dargelegt, LL gesponsert von Sanofi;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse dargelegt; kein externes Begutachtungsverfahren;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; aufgrund fehlender Evidenz wurden viele Empfehlungen auf Basis von Expertenkonsens getroffen
- Keine Angaben zur regelmäßigen Überprüfung der Aktualität.

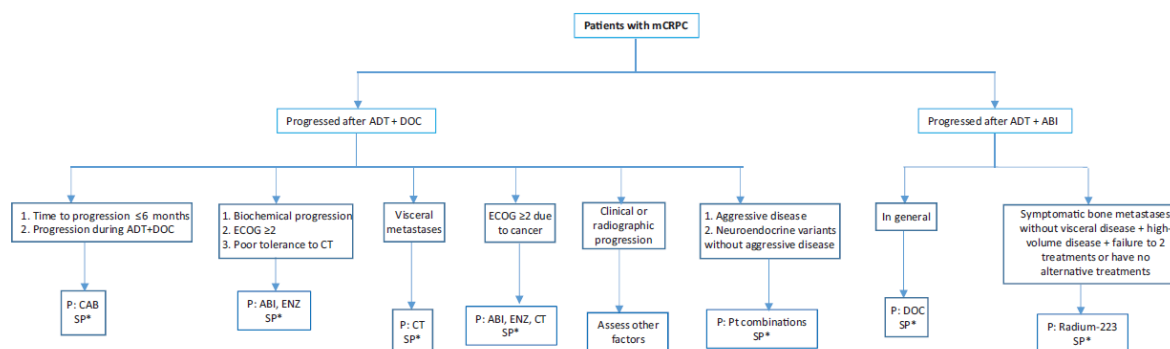
### Recherche/Suchzeitraum:

- Studies were identified by sensitive search strategies in the main bibliographic. The following bibliographic databases were screened: Medline and Embase from 1961 to 11 January 2018, and Cochrane Central register of Controlled Trials (CENTRAL) up to 11 January 2018.
- The abstracts of the scientific meetings of the American Society of Oncology (ASCO/ASCOGU; 2017, 2018) and European Society for Medical Oncology (ESMO; 2016, 2017) were similarly examined through simple keywords in the organizations' websites.

### LoE / GoR

- For each recommendation, the level of evidence (LE) and grade of recommendations (GR) were applied according to the Oxford Centre for Evidence Based Medicine Guidelines.

### Empfehlungen



**Figure 1.** Treatment algorithm for patients with mCRPC upon DOC or ABI plus ADT (1st line) in metastatic prostate cancer.

ABI, abiraterone acetate; ADT, androgen-deprivation therapy; CAB, cabazitaxel; CT, Chemotherapy; DOC, docetaxel; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; mCRPC, metastatic castration-resistant prostate cancer; P, preferable; PT, platinum; SP, special profiles.

\*Check within the main text the treatment options according to other patients or disease particular characteristics.

### Recommendation 1. In patients with mCRPC who have progressed after ADT+DOC treatment (1st line) and present a time-to-progression up to 6 months from the last cycle of DOC, the panel considers CAB to be preferable (LE 4; GR D; LA 90%).

The panel considers it important to highlight that time-to-progression is an essential factor to consider. Although it is not possible to establish what this time should be, 6 months seem to be an acceptable cut-off. A small case series supports the use of CAB if the time-to-progression is less than 6 months following upfront DOC.<sup>17</sup> In any case, close monitoring is highly recommended.

There are factors that must similarly be considered, such as previous toxicity of chemotherapy and the patient's health status. For example, for patients with poor chemotherapy tolerance, ABI or ENZ should be considered. These drugs have shown benefits in a small-sized case series of patients who progressed after ADT+DOC treatment.<sup>18</sup>

Similarly, for patients who develop asymptomatic or PSA-only progression, ABI or ENZ are alternative options, ...

**Recommendation 2. In patients with mCRPC who have progressed during treatment with ADT+DOC (1st line), the panel considers CAB to be preferable (LE 5; GR D; LA 90%).**

Considering the rapid progression during ADT, it could be assumed or should be borne in mind that these patients will not respond as expected to second-generation antihormonal drugs. Although more studies are required to confirm this, CAB can be beneficial in patients with rapid progression during DOC.<sup>17,19</sup>

**Recommendation 3. In patients with mCRPC who have progressed after ADT+DOC treatment (1st line) yet only present biochemical progression, the panel considers ABI or ENZ (LE 5; GR D; LA 75%) to be preferable.**

The COU-AA-3013,<sup>20</sup> and AFFIRM trials<sup>21</sup> evaluated the efficacy and safety of ABI and ENZ versus placebo in patients with mCRPC progressing after DOC. Both trials depicted a dramatic PSA response. Given that there is no direct comparison between ABI and ENZ and because of apparent similar efficacy and acceptable safety profiles, treatment selection must be individualized.

**Recommendation 4. In patients with mCRPC who have progressed after ADT+DOC treatment (1st line) and present clinical or radiographic progression, the panel considers it appropriate to analyze other factors before making a final treatment decision (LE 5; GR D; LA 85%).**

Given this clinical scenario, due to the lack of direct or indirect evidence in favor of a specific drug, the panel proposes to base treatment decisions on other variables and outcomes, (such as time-to-progression, the presence of symptoms and symptom intensity, previous therapeutic response and treatment toxicity, location of metastases, comorbidities, etc.)

**Recommendation 5. In patients with mCRPC who have progressed after ADT+DOC treatment (1st line) and present hepatic metastases, the panel considers chemotherapy to be preferable (LE 5; GR D; LA 90%).**

Owing to the poor cancer prognosis when associated with many visceral metastases (in general), but especially hepatic metastases, the panel agreed on recommending chemotherapy. Yet, there may be patients, such as those with elevated PSA levels or poor health status, in whom ENZ administration could be assessed. If ENZ turns out to be the final treatment decision, close monitoring of ENZ efficacy must be performed. In other cases, such as small number/size of metastases, certain metastasis localizations, or longer time-to-progression, a different treatment to chemotherapy could be considered as well.

**Recommendation 6. In patients with mCRPC who have progressed after ADT+DOC treatment (1st line) and present an ECOG score  $\geq 2$ , the panel considers ABI or ENZ to be preferable (LE 5; GR D; LA 70%).**

**Recommendation 7. In patients with mCRPC who have progressed after ADT+DOC treatment (1st line) and present an ECOG score  $\geq 2$ , deemed to be cancer-related, the panel considers chemotherapy to be a potential treatment option (LE 5; GR D; LA 85%).**

A patient with an impaired performance status may, in general, be ruled out for chemotherapy, as this setting is associated with both poor prognosis and reduced drug tolerance.<sup>22</sup> However, if the performance status is deemed to be related to disease progression and when the clinician considers it to be possibly reversible, chemotherapy could be discussed with the patient and, if agreed upon, delivered following appropriate dose and schedule adjustments.

**Recommendation 8. In patients with mCRPC who have progressed after ADT+DOC treatment (1st line) and present aggressive disease, the panel considers platinum-based combinations as treatment option (LE 5; GR D; LA 95%).**

The sequence of first-line carboplatin plus DOC followed by second-line etoposide plus cisplatin was evaluated in a phase II trial that involved 120 mCRPC patients with at least one anaplastic clinical criterion.<sup>23</sup> It was found that, of the seven "anaplastic" criteria, bulky tumor mass was significantly associated with poor outcome, lactic acid dehydrogenase strongly predicted OS (and rapid progression),

and serum carcinoembryonic antigen concentration strongly predicted OS (but not rapid progression), whereas neuroendocrine markers were unable to predict outcome or response to therapy. The authors conclude that patients with “anaplastic” prostate cancer are a recognizable subset, characterized by a high response rate of short duration to platinum-containing chemotherapies. More recently, a phase I–II RCT has shown promising activity with carboplatin added to CAB in metastatic castrationresistant prostate cancers.<sup>24</sup> Although the results require further confirmation, these findings may support decision-making in patients with mCRPC and aggressive disease.

Recommendation 9. In patients with mCRPC who have progressed after ADT+DOC treatment (1st line) and present neuroendocrine variants without other “anaplastic” disease criteria, the panel considers platinum-based combinations as treatment option (LE 5; GR D; LA 95%).

Different non-randomized, retrospective studies have demonstrated platinum-based chemotherapies to be active in men with neuroendocrine prostate cancer.<sup>25–27</sup> Therefore, platinum-based chemotherapy is a treatment option for these patients with poor prognosis.

Recommendation 10. In patients with mCRPC who have progressed after ADT+DOC treatment (1st line) and exhibit poor tolerance to chemotherapy, the panel considers ABI or ENZ to be preferable (LE 5; GR D; LA 70%).

Poor tolerance to previous chemotherapy generally guides the selection of a different drug class for subsequent treatment lines.<sup>28,29</sup> Nevertheless, as ABI and ENZ are also associated with undesirable effects, clinicians must be familiar with the diagnosis and management of these undesirable effects.<sup>29</sup>

Recommendation 11. In patients with mCRPC who have progressed after ADT+ABI treatment (1st line), the panel considers DOC to be generally preferable (LE 5; GR D; LA 90%).

Recommendation 12. Considering the new EMA restrictions with respect to radium-223, for patients with mCRPC who have progressed after ADT+DOC treatment (1st line), the panel considers the possibility of using radium-223 in patients with symptomatic bone- and high-volume disease, yet only in those who have failed in two previous treatments for mCRPC or for whom no alternative treatments are available (LE 5; GR D; LA 71%).

#### Referenzen

18. Chahal J, Bradley TP, Sison C, et al. The clinical outcome of second generation anti-hormonal therapy in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer following CHAARTED regimen. *J Clin Oncol* 2018; 36(Suppl. 15): e17044.
19. van Soest RJ, de Morree ES, Kweldam CF, et al. Targeting the androgen receptor confers in vivo cross-resistance between enzalutamide and docetaxel, but not cabazitaxel, in castrationresistant prostate cancer. *Eur Urol* 2015; 67: 981–985.
20. Harland S, Staffurth J, Molina A, et al. Effect of abiraterone acetate treatment on the quality of life of patients with metastatic castrationresistant prostate cancer after failure of docetaxel chemotherapy. *Eur J Cancer* 2013; 49: 3648–3657.
21. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1187–1197.
22. Van Praet C, Rottley S, Van Hende F, et al. Which factors predict overall survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with abiraterone acetate postdocetaxel? *Clin Genitourin Cancer* 2017; 15: 502–508.
23. Aparicio AM, Harzstark AL, Corn PG, et al. Platinum-based chemotherapy for variant castrate-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 3621–3630.
24. Corn PG, Heath EI, Zurita A, et al. Cabazitaxel plus carboplatin for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancers: a randomised, open-label, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 1432–1443.
25. Nakabayashi M, Sartor O, Jacobus S, et al. Response to docetaxel/carboplatin-based chemotherapy as first- and second-line therapy in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *BJU Int* 2008; 101: 308–312.
26. Ross RW, Beer TM, Jacobus S, et al. A phase 2 study of carboplatin plus docetaxel in men with metastatic hormone-refractory prostate cancer who are refractory to docetaxel. *Cancer* 2008; 112: 521–526.



27. Humeniuk MS, Gupta RT, Healy P, et al. Platinum sensitivity in metastatic prostate cancer: does histology matter? *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2018; 21: 92–99.
28. Zheng H, Chen J, Qiu W, et al. Safety and efficacy of first-line treatments for chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and indirect comparison. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 3941217.
29. Summers N, Vanderpuye-Orgle J, Reinhart M, et al. Efficacy and safety of post-docetaxel therapies in metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review of the literature. *Curr Med Res Opin* 2017; 33: 1995–2008.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 04 of 12, April 2023)  
am 17.04.2023**

#	Suchfrage
1	[mh "Prostatic Neoplasms"]
2	(prostate OR prostatic):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	#4 with Cochrane Library publication date from Apr 2018 to present

### Systematic Reviews in PubMed am 17.04.2023

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.*

#	Suchfrage
1	prostatic neoplasms[mh] AND neoplasm metastasis[mh]
2	prostate[tiab] OR prostatic[tiab]
3	(((((tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab] OR malignan*[tiab]
4	(#2 AND #3) AND (advanced[tiab] OR metastat*[tiab] OR metastas*[tiab] OR recurren*[tiab] OR oligometastatic[tiab])
5	#1 OR #4
6	(#5) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab] OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR

#	Suchfrage
	reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
7	((#6) AND ("2018/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

### Leitlinien in PubMed am 17.04.2023 <sup>1</sup>

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

#	Suchfrage
1	prostatic neoplasms[mh]
2	prostate[tiab] OR prostatic[tiab]
3	(((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab] OR malignan*[tiab])
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	((#5) AND ("2018/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[Mesh] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

### Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 17.04.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

<sup>1</sup> Das Enddatum der Recherche in Pubmed/Medline wird seit 01/2018 auf „3000“ durch TIM festgelegt. Begründung: das Aufnahme bzw. Erscheinungsdatum neuerer Publikationen sind in der Datenbank (PM/ML) des Öfteren vordatiert, so dass sie durch die Einschränkung des Suchzeitraums nicht miterfasst werden. Zur Abhilfe wird das Enddatum des Suchzeitraums heraufgesetzt.

- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
  
- *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)*
- *Alberta Health Service (AHS)*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*
- *National Cancer Institute (NCI)*
  
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Alberta Provincial Genitourinary Tumour Team.** Advanced/metastatic prostate cancer [online]. 11.2022. Edmonton (CAN): Alberta Health Services; 2022. [Zugriff: 18.04.2023]. (Clinical Practice Guideline; Band GU-010 - Version 4). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gu010-met-prostate.pdf>.
2. **Chen J, Zhang Y, Zhang X, Zhao J, Ni Y, Zhu S, et al.** Comparison of systemic treatments for metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel failure: a systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol* 2021;12:789319.
3. **Chen X, Wang Q, Pan Y, Wang S, Li Y, Zhang H, et al.** Comparative efficacy of second-generation androgen receptor inhibitors for treating prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1134719.
4. **European Association of Urology (EAU).** Prostate cancer; update 2023 [online]. Arnhem (NED): EAU; 2023. [Zugriff: 17.04.2023]. URL: [https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2023\\_2023-03-27-131655\\_pdv.pdf](https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2023_2023-03-27-131655_pdv.pdf).
5. **Kretschmer A, Ploussard G, Heidegger I, Tsauro I, Borgmann H, Surcel C, et al.** Health-related quality of life in patients with advanced prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol Focus* 2021;7(4):742-751.
6. **Lee HY, Chen HL, Teoh JY, Chen TC, Hao SY, Tsai HY, et al.** Abiraterone and enzalutamide had different adverse effects on the cardiovascular system: a systematic review with pairwise and network meta-analyses. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2021;24(1):244-252.
7. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prostatakarzinom; Leitlinienreport, Version 6.1 [online]. AWMF-Registernummer 043-022OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2021. [Zugriff: 19.07.2023]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version\\_6/LL\\_Prostatakarzinom\\_Leitlinienreport\\_6.1.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Leitlinienreport_6.1.pdf).
8. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prostatakarzinom; S3-Leitlinie, Langversion 6.2 [online]. AWMF-Registernummer 043-022OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2021. [Zugriff: 19.07.2023]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version\\_6/LL\\_Prostatakarzinom\\_Langversion\\_6.2.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.2.pdf).
9. **Lowrance W, Dreicer R, Jarrard DF, Scarpato KR, Kim SK, Kirkby E, et al.** Updates to advanced prostate cancer: AUA/SUO guideline (2023). *J Urol* 2023;209(6):1082-1090.
10. **Niazi M, Jahangir A, Sahra S, Sattar S, Asti D, Bershadskiy A.** Efficacy of PARP inhibitors as maintenance therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncology (Williston Park)* 2021;35(11):708-715.
11. **Puente J, Anido U, Climent MA, Gonzalez-Billalabeitia E, Lainez N, Lambea J, et al.** Expert recommendations on the management of patients with metastatic castration-

- resistant prostate cancer who progress after CHARTED or LATITUDE. *Ther Adv Med Oncol* 2020;12:1758835920920067.
12. **Rizzo A, Mollica V, Merler S, Morelli F, Sorgentoni G, Oderda M, et al.** Incidence of grade 3-4 adverse events, dose reduction, and treatment discontinuation in castration-resistant prostate cancer patients receiving PARP inhibitors: a meta-analysis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2022;18(3):235-240.
  13. **Saad F, Aprikian A, Finelli A, Fleshner NE, Gleave M, Kapoor A, et al.** 2022 Canadian Urological Association (CUA)-Canadian Uro Oncology Group (CUOG) guideline: management of castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Can Urol Assoc J* 2022;16(11):e506-e515.
  14. **Tan G, Xuan Z, Li Z, Huang S, Chen G, Wu Y, et al.** The efficacy and safety of abiraterone acetate in patients with high-risk prostate cancer: a meta-analysis based on six randomized control trials. *Transl Androl Urol* 2020;9(4):1691-1699.
  15. **Ternov KK, Nolsoe AB, Bratt O, Fode M, Lindberg H, Kistorp C, et al.** Quality of life in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with enzalutamide or abiraterone: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2021;24(4):948-961.
  16. **Thomas C, Schrader AJ.** Neue S3-Leitlinie Prostatakarzinom 2021 (Version 6.2) – Was hat sich beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom geändert? *Urologie* 2023;62(2):171-175.
  17. **Wang X, Hui Y, Wang S, Hu X, Yu X, Wang W, et al.** Comparison of effectiveness and safety outcomes of abiraterone versus enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Pharm Pharm Sci* 2020;23:451-461.
  18. **Wei Z, Chen C, Li B, Li Y, Gu H.** Efficacy and safety of abiraterone acetate and enzalutamide for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2021;11:732599.
  19. **Wu K, Liang J, Shao Y, Xiong S, Feng S, Li X.** Evaluation of the efficacy of PARP inhibitors in metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2021;12:777663.

- 
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

## **Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorliegend erfolgten keine schriftlichen Äußerungen von den wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften bzw. der AkdÄ.