

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

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

Berlin, den 07. März 2024

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Niraparib/Abirateronacetat (Prostatakarzinom, metastasiert, kastrationsresistent, BRCA1/2-Mutationen, Chemotherapie nicht klinisch indiziert, Kombination mit Prednis(ol)on) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1719,
Prostatakarzinom

Auftrag: A23-107, Version 1.0, Stand: 09.02.2024:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7113/2023-11-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Niraparib-Abirateronacetat_D-998.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2023-11-15-D-998:

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

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	4
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).....	4
Eingereichte Daten	6
Fragestellung 1	6
Eingeschlossene Endpunkte	7
Mortalität.....	7
Morbidität	7
Unerwünschte Ereignisse (UE)	8
Fragestellung 2	8
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
Fazit	8
Literaturverzeichnis	9

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

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.

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.

Abirateronacetat wird in vivo zu Abirateron, einem Androgen-Biosynthese-Inhibitor umgewandelt. Abirateron inhibiert im Besonderen selektiv das Enzym 17 α -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 α -Hydroxylierung und Spaltung der C17,20-Bindung.

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).

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Fragestellung der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von NAP

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit unvorbehandeltem mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist ^{b,c,d}	<ul style="list-style-type: none">Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist; nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgendeprivationstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist) oder

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
		<ul style="list-style-type: none"> • 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) oder • Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist) oder • Olaparib in Kombination mit Abirateron-acetat und Prednison oder Prednisolon
2	Erwachsene mit vorbehandeltem mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist ^{b,e}	Patientenindividuelle Therapie ^f unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> • Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist), • Enzalutamid (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet) und • Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist) unter Berücksichtigung der Vortherapie(n).

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 fett markiert.

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).

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.

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.

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.

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).

ADT: Androgendeprivationstherapie, BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; NHA: neue hormonelle Substanz; P: Prednison oder Prednisolon

Aus Sicht der AkdÄ wäre als ZVT für die große Subpopulation, die bereits im kastrations-sensitiven 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.

Eingereichte Daten

Fragestellung 1

Es wurden Daten aus der zulassungsrelevanten Studie MAGNITUDE, einer multizentrischen, multinationalen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie der Phase III, eingereicht (2, 3).

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.

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] ≤ 3).

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 bei Kohorte 3 um eine einarmige Kohorte zur Evaluierung der fixen Kombination von NA handelt.

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).

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.

Da nur ein Teil der Patientenpopulation aus Kohorte 1 für dieses Verfahren der frühen Nutzenbewertung relevant ist, wurde eine Teilpopulation gebildet.

In der entsprechend zugeschnittenen Teilpopulation verbleiben 92 Patienten in der Verum-Gruppe und 88 Patienten in der Kontrollgruppe.

Sowohl die Verum-Gruppe als auch die Kontrolle entsprechen überwiegend nicht mehr der aktuellen Behandlungssituation in Deutschland.

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.

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).

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.

Unsicherheit, ob für alle Patienten der Studienpopulation eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert war, erhöht das Verzerrungspotenzial weiter.

Aus diesen Gründen kann aus Sicht der AkdÄ für die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens nur ein Anhaltspunkt gewährt werden.

Eingeschlossene Endpunkte

Mortalität

- Gesamtüberleben (OS)

Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten

- NA+P-Arm 35,9 vs. PA+P-Arm 28,3 (Hazard Ratio (HR) 0,62; p = 0,015)

Das Gesamtüberleben war somit statistisch signifikant höher im NA+P-Arm.

Allerdings bestand eine Effektmodifikation durch das Merkmal „vorherige taxanhaltige Chemotherapie“.

- OS bei Patienten nach vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie

Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (Patienten N = 26)

- NA+P-Arm 25,4 vs. PA+P-Arm 31,3 (HR 1,19; p = 0,625)

- OS bei Patienten ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie

Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (Patienten N = 66)

- NA+P-Arm nicht erreicht vs. PA+P-Arm 28,3 (HR 0,46; p = 0,001)

Somit beschränkt sich der Überlebensvorteil im NA+P-Arm auf Patienten ohne vorherige taxanhaltige Therapie.

Morbidität

Bei den Endpunkten zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiarmen.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

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.

Fragestellung 2

Es wurden keine relevanten Daten zu dieser Fragestellung eingereicht, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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.

Für Patienten nach systemischer Vortherapie (außer ADT) wurde jedoch in den Subgruppenanalysen kein Überlebensvorteil gezeigt.

Für den größten Teil der Patienten in Deutschland heute (in der Studie nur eine Minderheit) gibt es nach den Subgruppenanalysen keinen Nachweis eines Zusatznutzens.

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.

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.

Fazit

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.

Die AkdÄ empfiehlt eine Befristung des Beschlusses auf zwei Jahre.

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 nicht klinisch indiziert ist (Fragestellung 2), ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Literaturverzeichnis

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, Efsthathiou 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.