

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Niraparib/Abirateronacetat (Akeega®)*

Janssen-Cilag GmbH

### **Modul 3**

*Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem  
Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen, bei  
denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

Stand: 07.11.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation .....	34
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	42
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	43
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 .....	44
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	56
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer .....	56
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	65
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	69
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	73
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	81
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen .....	88
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	90
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 .....	90
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	93
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	93
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	110
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	111
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	112
3.4.5 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	112
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	115
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 .....	116
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	117
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 .....	121

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms .....	16
Tabelle 3-2: Gleason-Score Klassifikation .....	17
Tabelle 3-3: UICC Stadieneinteilung .....	17
Tabelle 3-4: Inzidenzraten des Prostatakarzinoms in Deutschland 2011-2019 und Prognose 2023 (ICD-10 C61) .....	33
Tabelle 3-5: 5- und 10-Jahres-Prävalenz (rohe Rate und Fallzahlen) des Prostatakarzinoms in Deutschland 2011-2019 und Prognose 2023 (ICD-10 C61) .....	34
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	35
Tabelle 3-7: Zuschnitt Zielpopulation Schritt 4 aus Urocloud.....	37
Tabelle 3-8: Herleitung der Größe der Zielpopulation.....	38
Tabelle 3-9: Herleitung der Größe der Zielpopulation, Anwendungsgebiet A1 .....	39
Tabelle 3-10: Herleitung der Größe der Zielpopulation, Anwendungsgebiet A2.....	39
Tabelle 3-11: Prognose der Inzidenz an Patienten mit Prostatakarzinom in Deutschland 2022-2027.....	41
Tabelle 3-12: Prognose der 5- und 10-Jahres-Prävalenz an Patienten mit Prostatakarzinom in Deutschland 2023-2027 .....	41
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	42
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	57
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	62
Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	65
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	70
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	74
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	78
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	82
Tabelle 3-21: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Niraparib/AAP... 88	
Tabelle 3-22: Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Thrombozytopenie und Neutropenie .. 94	
Tabelle 3-23: Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Anämie .....	95

Tabelle 3-24: In klinischen Studien aufgetretene Nebenwirkungen ..... 106

Tabelle 3-25: Auflistung der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen..... 112

Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind ..... 117

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, ICD-10 C61, Deutschland 1999-2018/2019, Prognose (Inzidenz) bis 2021 .....	31
Abbildung 3-2: Altersspezifische Erkrankungsraten, ICD-10 C61, Deutschland 2017-2018.....	32

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AAP	Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon
ACTH	Adrenocorticotropic Hormone (Adrenokortikotropes Hormon)
ADT	Androgendeprivationstherapie
AESI	Adverse Events of Special Interest (Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
ALT	Alaninaminotransferase
AML	Akute Myeloische Leukämie
ANC	Absolute Neutrophil Count
AR	Androgenrezeptor
AST	Aspartataminotransferase
AUC	Area Under the Curve
AVP	Apothekenabgabepreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BPI-SI	Brief Pain Inventroy-Short Form
<i>BRCA1/2</i>	BReast CAncer Gene 1/2
BRD	Bundesrepublik Deutschland
BSC	Best-Supportive-Care
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
COVID-19	Coronavirus disease 2019
d. h.	das heißt
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
DRU	Digital-rektale Tastuntersuchung
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
et al.	et alii
etc.	et cetera
EURD	European Union Reference Dates
g	Gramm

G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-DRG	German Diagnosis Related Groups
GKR	Gemeinsames Krebsregister
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HRD	Homologe Rekombinationsdefizienz
HRR	Homologe Rekombinationsreparatur
HRRm	Homologe Rekombinationsreparaturgenmutation
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
inkl.	inklusive
mCRPC	metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
mg	Milligramm
mHSPC	metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom)
mPC	metastatic Prostate Cancer (metastasiertes Prostatakarzinom)
MRT	Magnetresonanztomografie
NHS	Neue hormonelle Substanz
Niraparib/AAP	Niraparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon
nmCRPC	non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
NYHA	New York Heart Association
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PALB2	Partner and Localizer of BRCA2
PARP	Poly-ADP Ribose Polymerase
PDL1	Programmed death-ligand 1
PE	Pulmonary Embolism (Lungenembolie)
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom
PSA	Prostata-spezifisches Antigen

PSUR	Periodic Safety Update Report (Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht)
RKI	Robert Koch-Institut
rPFS	radiographic Progression-Free Survival (Radiographisches Progressionsfreies Überleben)
SAE	Serious Adverse Event
SGB	Sozialgesetzbuch
STROSA	STandardized Reporting Of Secondary data Analyses (Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdaten-Analysen)
Tbl.	Tablette
TEAE	Treatment Emergent Adverse Events (unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse)
TNM	Tumour-Node-Metastasis (Tumor-Lymphknoten-Metastasen)
u. a.	unter anderem
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Upper Limit of Normal (Obere Grenze des Normbereichs)
z. B.	zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie



### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Niraparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.

Die Europäische Kommission hat über die Zulassung von Akeega® am 19. April 2023 entschieden (Decision date) und die Zulassung am 20. April 2023 erteilt (Notification date).

Janssen-Cilag GmbH geht davon aus, dass für das Anwendungsgebiet von Akeega® folgende Fragestellung und Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) von Seiten des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) festgelegt wird (1), wie es im Nutzenbewertungsverfahren zu Lynparza® bereits erfolgt ist (2):

### **Anwendungsgebiet (A1)**

*Erwachsene Patienten mit unvorbehandeltem mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist*

- 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 mit 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)

*oder*

- Best-Supportive-Care (nur für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand [ECOG Performance Status  $\geq 2$ ])

### **Anwendungsgebiet (A2)**

*Erwachsene Patienten mit vorbehandeltem mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist*

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) und des BRCA1/2-Mutationsstatus.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wählt Janssen-Cilag GmbH die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie zur Beantwortung von Fragestellung a) und erfüllt für die Zielpopulation die Zulassungsgebiete von:

- Abirateronacetat in Kombination mit Prednison.

Für das Anwendungsgebiet (A2) liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Zur Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie nahm Janssen-Cilag GmbH am 25. Februar 2022 nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beim G-BA ein Beratungsgespräch in Anspruch (Vorgangsnummer 2021-B-448). Der G-BA führte dort für die damals geplante Indikation für erwachsene Patienten mit Prostatakarzinom, deren Erkrankung zum metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) fortgeschritten ist und die Mutationen in den homologen Rekombinationsreparatur (HRR)-Genen (in der Keimbahn und/oder somatisch) aufweisen die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie auf. Das Anwendungsgebiet von Akeega<sup>®</sup> hat sich nach dem G-BA Beratungsgespräch verändert und Niraparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon ist indiziert für die 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.*

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl der folgenden Therapien als geeignete Komparatoren:

- Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon,

- Enzalutamid,
- Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon.

Der G-BA stellt in der Beratungsniederschrift heraus, dass auf Basis der wissenschaftlichen Evidenzlage hierzu der Zusatznutzen gegenüber einer der für die Therapien nach ärztlicher Maßgabe als geeignet erachteten Optionen in Form einer Single-Komparator-Studie nachgewiesen werden kann (3).

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Das Anwendungsgebiet von Akeega® hat sich nach dem G-BA Beratungsgespräch verändert und Niraparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.

Vor dem Hintergrund, dass Lynparza® im selben Anwendungsgebiet wie Akeega® in Kombination mit Abirateronacetat für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, zugelassen ist<sup>1</sup>, jedoch für eine Patientenpopulation unabhängig des BRCA1/2-Mutationsstatus (4), geht Janssen-Cilag GmbH davon aus, dass für das Anwendungsgebiet von Akeega® eine ähnliche Fragestellung und Festlegung zur zVT wie bei Lynparza® von Seiten des G-BA erwartet werden kann (2).

Anwendungsgebiet (A1) (*unvorbehandelte mCRPC Patienten*)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Niraparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon ist (2):

- 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)

---

<sup>1</sup> Zugelassenes Anwendungsgebiet zu Lynparza®: Lynparza wird angewendet in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie 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 Androgenenzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist)

*oder*

- Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten mit 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)

*oder*

- Best-Supportive-Care (nur für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand (ECOG Performance Status  $\geq 2$ ))

Anwendungsgebiet (A1) (*vorbehandelte mCRPC Patienten*)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Niraparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon:

- Patientenindividuelle Therapie

Hinweise zu Patientengruppe b)

Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die patientenindividuelle Therapie folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet:

- 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)

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Das Anwendungsgebiet wurde der Fachinformation von Niraparib/AAP entnommen (5). Die Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beruhen auf der finalen Niederschrift zu dem G-BA Beratungsgespräch (3) und dem Nutzenbewertungsverfahren zu Lynparza® (2).

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien 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: 2022-B-299z Olaparib. Stand: Januar 2023. 2023 [abgerufen am: 23.10.2023]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6343/2023-01-15\\_Informationen-zVT\\_Olaparib-D-900.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6343/2023-01-15_Informationen-zVT_Olaparib-D-900.pdf).*
2. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, kastrationsresistent, Chemotherapie nicht klinisch indiziert, Kombination mit Abirateron und/oder Prednison) Vom 6. Juli 2023. 2023 [abgerufen am: 23.10.2023]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6073/2023-07-06\\_AM-RL-XII\\_Olaparib\\_D-900.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6073/2023-07-06_AM-RL-XII_Olaparib_D-900.pdf).*
3. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-448 Niraparib/Abirateronacetat (Fixdosiskombination; FDC) zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (Datum: 06.04.2022). 2022.*
4. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olaparib (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, kastrationsresistent, Chemotherapie nicht klinisch indiziert, Kombination mit Abirateron und/oder Prednison). 2023 [abgerufen am: 05.07.2023]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/917/#dossier>.*
5. EMA. *European Medicines Agency. SmPC – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Akeega 50 mg/500 mg Filmtabletten, Akeega 100 mg/500 mg Filmtabletten. 2023 [abgerufen am: 19.10.2023]. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/akeega-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/akeega-epar-product-information_de.pdf).*

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### **Beschreibung der Erkrankung**

Das Prostatakarzinom (ICD-10 C61 – bösartige Neubildungen der Prostata) ist mit rund 68.579 Neudiagnosen die häufigste Krebserkrankung und mit 14.963 Todesfällen die zweithäufigste Krebstodesursache bei Männern im Jahr 2018 in der Bundesrepublik Deutschland (1).

Dabei ist das Prostatakarzinom eine Erkrankung, die üblicherweise im fortgeschrittenen Lebensalter in Erscheinung tritt. Im Durchschnitt erkranken Männer in einem Alter von ca. 72 Jahren; vor dem 50. Lebensjahr ist das Prostatakarzinom selten (1, 2). Neben dem Alter als wichtigsten Risikofaktor kann inzwischen eine familiäre Disposition unter nahen Angehörigen als belegter Risikofaktor angesehen werden (1, 2). Weitere genaue Ursachen für die Entstehung des Prostatakarzinoms sind nach wie vor weitgehend unbekannt. Genetische Aberrationen, die den physiologischen Mechanismus der Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Reparatur werden mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Prostatakarzinoms assoziiert (2, 3). HRR ist der DNA-Reparaturweg, der beim Prostatakarzinom am häufigsten gestört ist (4). Insbesondere die *BRCA1/2*-Mutationen sind mit einer deutlich ungünstigeren Prognose für den Patienten verbunden (5). Des Weiteren werden in der Literatur unter anderem ethnische Zugehörigkeit, genetische Prädispositionen, Lebensstil, lokal entzündliche Prozesse – in Form einer chronischen Prostatitis oder verursacht durch sexuell übertragbare Infektionen – als potenzielle Risikofaktoren diskutiert. Diese Assoziationen sind jedoch gemäß der S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom bisher als nicht hinreichend belegt angesehen (2).

#### **Klassifikation und Stadieneinteilung**

Zur einheitlichen Klassifizierung von Patienten mit Prostatakarzinom hinsichtlich Erkrankungsstadium und Prognose haben sich die Tumor-Lymphknoten-Metastasen (Tumour-Node-Metastasis, TNM)-Kriterien der Union for International Cancer Control (UICC), die die Größe und Streuung des Tumors beschreiben, und der Gleason-Score als Gradierungssystem zur Risikoklassifikation etabliert. Zur Stadieneinteilung wird die aktuelle UICC-Klassifikation herangezogen. Aufgrund der unterschiedlichen Verläufe des Prostatakarzinoms nimmt die Risikoklassifikation des Patienten eine wichtige Bedeutung ein. Die folgenden Tabellen (Tabelle 3-1 und Tabelle 3-2) geben einen Überblick über die jeweilige Klassifikationssystematik.



Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms

Klassifikation	Beschreibung
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Hinweis für Primärtumor
<b>T – Primär-Tumor</b>	
T1	Tumor ist weder tastbar noch per bildgebendem Verfahren sichtbar T1a: Tumor zufälliger histologischer Befund in $\leq 5\%$ des Biopsie-Gewebes T1b: Tumor zufälliger histologischer Befund in $> 5\%$ des Biopsie-Gewebes T1c: Tumor wurde durch eine Nadelbiopsie diagnostiziert (z. B. nach erhöhtem PSA-Wert)
T2	Tumor begrenzt auf Prostatakapsel (lokal begrenztes Karzinom) T2a: Tumor in weniger als 50% eines Lappens T2b: Tumor in mehr als 50% eines Lappens T2c: Tumor in beiden Lappen
T3	Tumor wächst über Prostatakapsel hinaus (lokal fortgeschrittenes Karzinom) T3a: Tumorausbreitung ein- oder beidseitig über Prostatakapsel hinaus, Samenblasen tumorfrei T3b: Tumorausbreitung ein- oder beidseitig über Prostatakapsel hinaus und in Samenblasen
T4	Tumorausbreitung in Nachbarstrukturen (andere als Samenblasen) oder nicht verschiebbar (fixiert)
<b>N – Regionale Lymphknotenmetastasen</b>	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine Metastasen in benachbarten (regionären) Lymphknoten
N1	Metastasen in benachbarten (regionären) Lymphknoten
<b>M – Fernmetastasen</b>	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen M1a: nicht-regionäre(r) Lymphknotenmetastasen M1b: Knochenmetastasen M1c: Andere Metastasen
Abkürzungen: PSA: Prostataspezifisches Antigen, TNM: Tumour-Node-Metastasis (Tumor-Lymphknoten-Metastasen), z. B.: zum Beispiel Quellen: (3, 6)	

Tabelle 3-2: Gleason-Score Klassifikation

Gleason-Score	Bedeutung
1	Scharf begrenzter Knoten Drüsen gleichförmig Dicht gepackt und mittelgroß
2	Nicht ganz scharf begrenzter Knoten Drüsen lockerer und ungleichmäßiger
3	Unscharfer Knoten Drüsen klein und ungleichmäßig Evtl. kleine solide Bezirke
4	Tumorbereich unscharf Drüsen meist ohne Innenraum Verschmolzene Drüsen Solide Bezirke
5	Tumorbereich unscharf Keine klaren Drüsen Solide Bezirke Weitere Veränderungen
Quelle: (7)	

Tabelle 3-3: UICC Stadieneinteilung

TNM-Klassifikation			
Stadium	Primärtumor	Lymphknotenstatus	Fernmetastasen
I	T1, T2a	N0	M0
II	T2b, T2c	N0	M0
III	T3, T4	N0	M0
IV	Jedes T	N1	M0
	Jedes T	Jedes N	M1
Abkürzungen: TNM: Tumour-Node-Metastasis (Tumor-Lymphknoten-Metastasen), UICC: Union for International Cancer Control Quellen: (6)			

### ***Diagnose und Krankheitsverlauf***

Das Prostatakarzinom wird unterteilt in lokal begrenztes, lokal fortgeschrittenes und metastasiertes Stadium. Im lokalen Stadium beschränkt sich der Tumor auf die Prostata, im lokal fortgeschrittenen Stadium hat sich der Tumor bereits auf umliegende Organe ausgebreitet. Das metastasierte Prostatakarzinom beschreibt einen Tumor, der sich bereits in Form von Fernmetastasen auf weitere entfernte Körperteile ausgebreitet hat, einschließlich Knochen, nicht-regionäre Lymphknoten, Eingeweide (z. B. Lunge, Leber) oder Gehirn.

Aufgrund etablierter Früherkennungsuntersuchungen wird beim größten Teil der Patienten initial ein Prostatakarzinom in einem lokal begrenzten oder lokal fortgeschrittenen, nicht fernmetastasierten Stadium diagnostiziert (kuratives Setting); etwa zwei Drittel aller Prostatakarzinome werden in einem frühen Stadium (I oder II) diagnostiziert (8). In der klinischen Praxis führt die Messung der PSA-Werte im Rahmen der Früherkennung neben der digital-rektalen Tastuntersuchung (DRU) in der Regel zu einem Verdacht für ein möglicherweise vorhandenes Prostatakarzinom. Bei auffälligen Befunden erfolgt eine Biopsie. Mit konventionellen Bildgebungsverfahren wie der Magnetresonanztomografie, Computertomografie und Skelettszintigrafie lassen sich standardgemäß die Größe und Streuung des Tumors genauer beurteilen.

Die Stadien T1-2 N0 M0 werden unter der Bezeichnung „lokal begrenztes Prostatakarzinom“ zusammengefasst (2). Das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom umfasst die Stadien T3-4 N0 M0. Das lokal begrenzte Prostatakarzinom wird dabei bezüglich der Entwicklung eines Rezidivs in Risikogruppen (niedriges, intermediäres oder hohes Risiko) eingeteilt (9). Die Risikoklassifizierung basiert auf den Parametern PSA-Wert, Gleason-Score und T-Kategorie (2).

Während eine Diagnose der Tumorerkrankung in einem lokal begrenzten Stadium, verbunden mit einer rechtzeitigen Intervention (Strahlentherapie oder Operation) die Überlebenswahrscheinlichkeit erhöht, sinkt die Überlebensrate bei Bildung von Metastasen und Entwicklung einer Kastrationsresistenz deutlich (10-13).

### ***Kastrationsresistenz***

Da das Prostatakarzinom hauptsächlich hormonabhängig (durch die männlichen Geschlechtshormone [Androgene]) wächst, ist die operative Kastration (durch eine bilaterale chirurgische Kastration: Orchiektomie) oder die medikamentöse Kastration mit Hilfe einer kontinuierlichen Androgendeprivationstherapie (konventionelle ADT) ein fester Bestandteil einer Krebstherapie und hat die Behandlung des Prostatakarzinoms in den letzten 75 Jahren entsprechend geprägt (14). Die konventionelle ADT begrenzt die systemische Verfügbarkeit von Androgenen und damit das Überleben von Prostatakrebszellen. Patienten, die bislang keine Hormonentzugstherapie erhalten haben oder bei einer bestehenden Hormonentzugstherapie bislang keine Resistenz dagegen ausgebildet haben, gelten per Definition als hormon- bzw. kastrationssensitiv (2, 3).

Der Effekt der konventionellen ADT als alleiniger Therapieansatz ist jedoch aufgrund der Reaktivierung oder Umgehung der AR-Signalisierung zeitlich begrenzt. Ursachen dafür sind die unkontrollierte Androgenproduktion, die Hochregulierung der intratumoralen Testosteronproduktion, AR-Aktivierung unabhängig von der Testosteronkonzentration sowie Modifikationen der biologischen Charakteristika der AR und steroidgenetischen Parallelwegen der extragonadalen Steroidogenese oder die AR-Genamplifikation oder -Überexpression (15-19). Daher stellt sich bei allen Patienten unter der Therapie mit konventionellen ADT nach einer gewissen Zeit eine Kastrationsresistenz ein.

### ***Symptomatik***

Grundsätzlich können Patienten mit Prostatakarzinom unterschiedliche Symptomverläufe zeigen: der Tumor kann langsam wachsen und während der Lebenszeit des Patienten zu keinen/geringen Symptomen führen oder sich sehr aggressiv verhalten, erhebliche Beschwerden bei dem Patienten verursachen und innerhalb weniger Jahre zum Tod führen (2). Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen Krankheitsbildern ohne Beeinträchtigung von Lebenserwartung und -qualität bis hin zu akuten Verläufen mit früher (ossärer) Metastasierung (20). Die Mehrheit der Patienten zeigt eine Mischung aus unspezifischen und spezifischen Symptomen, die in ihrer Stärke unterschiedlich ausgeprägt sein können.

Erkrankungsbedingte Beschwerden treten oftmals erst in einem lokal fortgeschrittenen Stadium des Prostatakarzinoms auf. Häufige Symptome des Prostatakarzinoms sind (3, 21, 22):

- Symptome der Harnwege:
  - o Schwierigkeiten beim Wasserlassen (Miktionsbeschwerden oder Harnverhalt) wie vermehrter Harndrang (Pollakisurie), schwacher oder unterbrochener Harnstrahl, vermehrte Anstrengung und/oder Schmerzen beim Wasserlassen (Dysurie bzw. Algurie), nächtlicher Harndrang (Nykturie), vermehrte Harnwegsinfektionen
  - o Blut im Urin oder in der Samenflüssigkeit
- Schmerzen, insbesondere im unteren Rückenbereich, in Becken, Brust, Hüften oder Oberschenkeln (Ischiasschmerzen)
- Rückenmarks- und Wirbelsäulenkompression
- Pathologische Frakturen (z. B. an den Wirbelkörpern)
- Sexuelle Funktionsstörungen/erektile Probleme wie z. B. verminderter Samenerguss und schmerzhafte Ejakulation

Im weiteren Verlauf der Erkrankung verschlimmern sich in der Regel diese Beschwerden, insbesondere beim Vorliegen einer Metastasierung, wobei weitere Symptome hinzukommen und die Symptome maßgeblich vom Ort und vom Ausmaß der Metastasierung abhängig sind. Bei ca. 70-90% der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom liegen Knochenmetastasen vor (23-26). Typische Prädilektionsstellen sind die Wirbelsäule, das Becken und der Brustkorb (27). Vor allem Knochenmetastasen sind oft mit Schmerzen, pathologischen Frakturen und Rückenmarkskompression verbunden (28).

Neben den physischen Symptomen kann es auch zu psychischen Beschwerden kommen: Bei Patienten mit Prostatakarzinom scheinen Angst- und depressive Störungen häufiger als bei der Allgemeinbevölkerung verbreitet zu sein; auch die Sterblichkeitsrate durch Selbstmord ist erhöht (29, 30).

## Therapien des Prostatakarzinoms

Die Empfehlungen bez. der Therapie orientieren sich primär nach dem Erkrankungsstadium und können in Therapien mit kurativer bzw. palliativer Intention aufgeteilt werden. Patienten mit einem Karzinom im lokal begrenzten bzw. lokal fortgeschrittenem Stadium kommen für eine primär kurative Therapie infrage; Patienten mit Metastasen und/oder Kastrationsresistenz werden palliativ behandelt (2).

Patienten im palliativen Setting des Prostatakarzinoms befinden sich in einem fortgeschrittenen Stadium ihrer Erkrankung, in der das Tumorwachstum zwar unter einer Therapie verlangsamt, aber nicht dauerhaft aufgehalten werden kann. In diesem Stadium richtet sich die Therapie primär nach dem Status des Tumors (hormonsensitiv bzw. kastrationsresistent), dem Allgemeinzustand und den Komorbiditäten des Patienten (individuelle Risikofaktoren), dem Vorhandensein und der Lokalisation von Metastasen sowie nach der Patientenpräferenz (2). Diese Patienten sind einer erhöhten psychischen Belastung ausgesetzt (29, 30) und leiden oft unter physischen Beschwerden (wie insbesondere unter Harnsymptomen, sexuellen Funktionsstörungen, skelettalen Ereignissen und Schmerzen) (2, 3). Die physischen Beschwerden erfordern häufig eine medizinische Intervention (wie z. B. lokale Bestrahlung, medikamentöse Schmerztherapie, osteoprotektive Therapie und/oder orthopädische chirurgische Eingriffe) (2). Die Reduktion tumorassoziierter Symptome unter Beibehaltung der Lebensqualität ist ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung des palliativen Prostatakarzinoms (2). Die primären Behandlungsziele bei der Palliativtherapie besteht in der Linderung von belastenden Symptomen, dem Erhalt der Lebensqualität (2) sowie des Weiteren auch der Verlängerung der Überlebenszeit und der Vermeidung von Komplikationen (2).

Bei der Abwesenheit von Metastasen (M0 nach TNM-Klassifikation) im kastrationsresistenten Setting soll zusätzlich zur konventionellen ADT eine AR-gerichtete Therapie mit einer neuen hormonellen Substanz (NHS) angeboten werden. Für die Behandlung der Patienten mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC) mit einem hohen Risiko für Metastasierung werden die AR-gerichteten Therapien Apalutamid, Darolutamid und Enzalutamid empfohlen. Hohes Risiko für Metastasierung wird definiert als eine PSA-Verdopplungszeit von  $\leq 10$  Monate (2).

Patienten mit metastasiertem hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) sprechen initial nahezu alle auf eine konventionelle ADT an, da das Wachstum und die Überlebensfähigkeit der Prostatakrebszellen maßgeblich auf der Aktivierung der AR-Achse beruht. Die Definition der Hormonsensitivität bezieht sich dabei auf die Wirksamkeit der Hormonenzugstherapie in der Behandlung des Prostatakarzinoms. Auch hier stellt die konventionelle ADT weiterhin neben einer AR-gerichteten Therapie mit Apalutamid, Enzalutamid oder Abirateron (unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus) die relevante Begleittherapie für Patienten mit mHSPC dar. Gleiches gilt für die AR-gerichteten Therapie mit Darolutamid in Kombination mit Docetaxel (3, 31).

***Therapien im metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC)***

Die Patienten haben somit alle bereits eine Vorthherapie mit ADT (medikamentös oder operativ (Kastration/Orchiektomie)) zum Zeitpunkt der mCRPC-Diagnose erhalten. Das Fortschreiten einer metastasierten Erkrankung wird als kontinuierliches und stetiges Fortschreiten bis hin zur Kastrationsresistenz und damit dem Stadium des mCRPC gesehen; daher ist kein Schwellenwert zur Umstellung der Therapie (von ADT zu weiterführenden Therapiemaßnahmen) im mCRPC durch Studien definiert (2). Neben der Fortführung einer konventionellen ADT als Begleittherapie (2, 3, 32-34) werden als weiterführenden Therapiemaßnahmen systemische Behandlungsoptionen gemäß der aktuellen S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom AR-gerichtete Therapien für Patienten mit mCRPC unabhängig von der Schmerzausprägung empfohlen. Zu den medikamentösen Erstlinientherapien gehören hierzu Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon oder Enzalutamid. Des Weiteren gehören zu den systemischen Behandlungsoptionen Chemotherapie mit Docetaxel, palliative Strahlentherapie sowie knochenmodifizierende Substanzen und Maßnahmen der supportiven Therapie unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus, der Ausprägung der Krankheitssymptomatik (Schmerzausprägung), des Allgemeinzustandes und der Metastasierung (viszerale Metastasen/Knochenmetastasen) bei den Patienten mit mCRPC (2). Die Bestrahlung soll bei Knochenmetastasen in folgenden Situationen verstärkt eingesetzt werden: persistierende lokalisierte Knochenschmerzen, drohende Rückenmarkskompression, nach operativer Behandlung und/oder bei einem erhöhten Frakturrisiko. Die osteoprotektive Therapie (u. a. mit Bisphosphonat und Denosumab) ist aufgrund der hohen Prävalenz (70-90% der Patienten mit metastasierten Prostatakarzinom) und der potenziell ernsthaften Komplikationen (skelettale Ereignisse) von Knochenmetastasen ein wichtiger Baustein im Therapiekonzept des Prostatakarzinoms (35). Zusätzlich tritt neben dem zunehmenden Alter der Patienten auch durch die im metastasierten Stadium obligate antihormonelle Behandlung (ADT) eine erhöhte Demineralisierung des Skelettsystems auf, welche besonders skelettale Ereignisse fördern kann. Daher wird im Allgemeinen begleitend zur Androgendeprivationstherapie (ADT) eine Osteoprotektion empfohlen (35).

Klinische Phase-III-Studien haben bestätigt, dass die neuen, AR-gerichteten Wirkstoffe wie Abirateron und Enzalutamid das Gesamtüberleben von Patienten mit mCRPC vor und nach der Behandlung mit Docetaxel statistisch signifikant verbessern (36-39), weshalb sie in der klinischen Praxis auch primär eingesetzt werden (13, 40-42). Insbesondere das verbesserte Verständnis der zentralen Rolle des AR in Prostatakrebszellen hat zur Entwicklung der auf die AR-Achse ausgerichteter Therapien mit einem NHS geführt (36-39), die zur bevorzugten Wahl für die Erstlinientherapie von Patienten mit mCRPC geworden sind (43-46). In der klinischen Versorgung wird in Deutschland und in Europa der Einsatz von Abirateron primär bei der Erstlinienbehandlung von Patienten mit mCRPC bevorzugt (47-49). Die zentrale Bedeutung einer AR-gerichteten Therapie mit einer NHS spiegelt sich auch in den internationalen Leitlinien wider (33, 34). Der vorherige Einsatz von Abirateron, Docetaxel oder anderer AR-gerichteter Wirkstoffe sowie spezifische Voraussetzungen und Nebenwirkungen der Therapien sind bei der Wahl der Folgetherapien im metastasierten kastrationsresistenten Stadium zu berücksichtigen (2). Klare Empfehlungen bzw. Prädiktoren für einen bevorzugten Einsatz einer dieser Therapien bzw. für eine bestimmte Therapiesequenz liegen nicht vor (2). Die vorherigen

Therapien eines Patienten stellen jedoch ein wichtiges Kriterium in der Auswahl der nächsten Therapie dar. Bei der Therapieentscheidung soll insbesondere die Vermeidung einer nachfolgenden Chemotherapie im mCRPC, wenn ein Patient z. B. bereits eine Chemotherapie erhalten hat, berücksichtigt werden. Eine Chemotherapie kann, wenn sie indiziert ist, frühzeitig eingesetzt werden, jedoch sollte bei der Therapieentscheidung hinsichtlich der zum Teil schweren Nebenwirkungen auch über die Option nachgedacht werden, eine Chemotherapie so lange wie möglich hinauszuzögern (50). In den Leitlinien liegen zwar keine Empfehlungen für eine Standardtherapiesequenz vor, allerdings wird vornehmlich für einen Therapiestrategiewechsel unter Berücksichtigung eines alternativen Wirkmechanismus (Mode of Action) plädiert (2, 51). Da die Chemotherapie mit teilweise schwerwiegenden Nebenwirkungen und vor allem möglichen Folgeschäden und damit einer deutlichen Reduktion der Lebensqualität bis hin zu therapieassoziierten Todesfällen einhergeht, wird Docetaxel aufgrund der höheren Rate schwerer Nebenwirkungen wie z. B. Neutropenie eher bei Patienten mit einem höheren Behandlungsdruck im Sinne einer fortgeschritteneren Erkrankung (z. B. symptomatische Patienten und/oder Patienten mit viszeralen Metastasen) empfohlen (2, 52). Viele Patienten mit mCRPC sind zusätzlich aufgrund von Komorbiditäten oder wegen verminderter körperlicher Leistungsfähigkeit nicht für eine Chemotherapie geeignet. Dabei ist ebenso zu berücksichtigen, dass eine Chemotherapie eine Therapie mit geringer therapeutischer Breite ist und dass das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen auch bei standarddosierter Therapie die Regel und nicht die Ausnahme darstellt (2).

Für Patienten mit *BRCA1/2*-Genmutationen liegt gemäß der S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom bisher keine Empfehlung für das Erstliniensetting unabhängig der Vortherapie vor. Diese Patienten werden nach einem Progress in das mCRPC laut S3-Leitlinie wie Patienten ohne *BRCA1/2*-Mutationen behandelt. Spezifische Therapieempfehlungen liegen für Patienten vor, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz umfasste, progredient ist. Olaparib ist hier für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC zugelassen, die *BRCA1/2*-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch) aufweisen (53). Die S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom empfiehlt Olaparib bei Patienten mit Progress und Nachweis einer *BRCA1/2*-Mutation, deren Vortherapie eine neue hormonelle Substanz (Abirateron, Apalutamid, Darolutamid oder Enzalutamid) umfasste (2).

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Zielpopulation umfasst *erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist* (eine detaillierte Beschreibung findet sich in Modulkapitel 4.3.1.2.1.2).

### ***mCRPC***

Die Patienten mit mCRPC befinden sich in einem fortgeschrittenen, metastasierten Stadium (Stadium IV nach UICC-Klassifikation) des Prostatakarzinoms und haben bereits 2 Zäsuren ihrer Erkrankung – die Metastasierung und die Kastrationsresistenz – erfahren. Das Prostatakarzinom betrifft vor allem Männer über 65 Jahre und ist eine der häufigsten Ursachen für krebsbedingte Morbidität und Mortalität bei Männern (54-56). Weltweit ist es die

zweithäufigste Krebsart und die fünfthäufigste Todesursache. In Europa überschreitet die Inzidenz des Prostatakarzinoms die des Lungenkarzinoms (57). In Deutschland stellt das Prostatakarzinom die zweithäufigste Tumorlokalisation an allen Krebssterbefällen dar (1). Grundsätzlich weisen diese Patienten ein erhöhtes Alter auf und bringen damit unabhängig von der Schmerzsymptomatik in der Regel auch eine Vielzahl an Komorbiditäten und/oder eine verminderte körperliche Leistungsfähigkeit mit. Etwa 10-20% der Männer mit fortgeschrittenem Prostatakrebs entwickeln innerhalb von 5 Jahren ein kastrationsresistentes Prostatakarzinom (CRPC) und mindestens 84% dieser Männer haben zum Zeitpunkt der CRPC-Diagnose Metastasen (58). Von den Patienten, die zum Zeitpunkt der CRPC-Diagnose keine Metastasen haben, werden wahrscheinlich 33% innerhalb von 2 Jahren Metastasen entwickeln (58). Ein kurativer Therapieansatz nach Entwicklung einer Kastrationsresistenz und/oder einer metastasierenden Erkrankung ist nach wie vor nicht verfügbar. Ihre Prognose ist generell mit unter 3 Jahren ungünstig (13, 42, 59).

### ***BRCA1/2-Mutationen***

Zusätzlich weisen die Patienten in der Zielpopulation genetische Aberrationen in den HRR-Genen (in der Keimbahn und/oder somatisch) auf. Insbesondere bei Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen ist die Erkrankung im mCRPC-Stadium besonders aggressiv und schreitet unter der bisherigen Standardbehandlung schnell voran. *BRCA*-Mutationen bilden schätzungsweise etwa die Hälfte aller HRR-Mutationen und liegen bei 10-13% aller Patienten mit mCRPC, unabhängig von der Behandlungslinie, vor (60-63). Diese Mutationen wirken dabei als onkogene Treiber und beeinflussen die Prognose der Patienten mit mCRPC und den Verlauf der Erkrankung zusätzlich: Die Patienten haben ein erhöhtes Risiko für eine Prostatakarzinom-Erkrankung und dann häufig einen aggressiveren Krankheitsverlauf (61, 64-66). Zusätzlich weisen sie ein höheres Risiko für Metastasen, hohe Rückfallquoten und einen vorzeitigen Tod auf (67). Bereits beim Zeitpunkt der Diagnose ist die Wahrscheinlichkeit signifikant höher, dass sie einen hohen Gleason-Score  $\geq 8$ , eine fortgeschrittene Erkrankung (Tumorstadium T3/T4), einen Nodalbefall und Fernmetastasen aufweisen, als bei Patienten ohne Mutationen ( $p < 0,005$ ) (68). Dadurch wird die Prognose als ungünstiger eingestuft und ist mit einer reduzierten Lebensqualität, einer schlechteren Überlebensrate und einem deutlich erhöhten Sterberisiko verbunden (61, 64-66).

### ***Chemotherapie nicht klinisch indiziert***

Das vorliegende Anwendungsgebiet der Zielpopulation stellt auf Patienten ab, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. Ausweislich der tragenden Gründe zu einem Beschluss im selben Anwendungsgebiet lässt sich die Behandlungsfähigkeit für eine Chemotherapie nicht durch eine (einzige) eindeutig definierte Variable darstellen, sondern beruht auf einer individuellen therapeutischen Entscheidung (69). Dabei ist „nicht klinisch indiziert“ nicht mit Kontraindikation gleichzusetzen (50), sondern beruht auf einer Abwägung verschiedener klinischer Faktoren unter Berücksichtigung der Symptomatik, der vorhandenen Metastasierung, der Vortherapie und sorgfältiger Abwägung von Nutzen und potenziellem Risiko durch Nebenwirkungen (70). Derzeit existieren keine klar abgrenzbaren Kriterien für die Identifikation von Patienten mit mCRPC, welche für eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert sind (2). Aus den Zulassungsunterlagen, den Leitlinien, der relevanten Literatur und



den Expertendiskussionen aus vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren lassen sich für Niraparib/AAP konkrete Anhaltspunkte entnehmen, welche Kriterien für einen Zuschnitt der Zielpopulation heranzuziehen sind (2, 3, 31, 52, 71-73). Für den Zuschnitt der Zielpopulation werden für Patienten mit mCRPC und *BRCA1/2*-Mutationen, die nicht für eine Chemotherapie in Frage kommen, folgende Kriterien herangezogen. Diese beruhen auf klinischen Erwägungen zu denen unter anderem die Präferenzen des Patienten, klinisch relevante Symptome, das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von viszerale Metastasen, die vorherigen Therapien und mögliche Nebenwirkungen zählen (70). Hieraus können folgende Zuschnittskriterien identifiziert werden: vorherige taxanhaltige Chemotherapie (ja/nein), Symptomatik (mild-/asymptomatisch/symptomatisch symptomatisch, Krankheitslast (viszerale Metastasen ja/nein).

- *Patienten mit vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie*

**und**

- *Mild-/asymptomatische Patienten mit geringer Krankheitslast (ohne viszerale Metastasen) ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie*

#### *Vorherige taxanhaltige Chemotherapie als Zuschnittskriterium für die Zielpopulation*

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet können bereits in früheren Krankheitsstadien eine Therapie mit Docetaxel erhalten haben (69). Die vorherigen Therapien eines Patienten stellen ein wichtiges Kriterium in der Auswahl der nächsten Therapie dar. Insbesondere die Vermeidung einer nachfolgenden Chemotherapie im mCRPC, wenn ein Patient eine Chemotherapie erhalten hat, soll bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden (50). Eine Chemotherapie kann, wenn sie indiziert ist, frühzeitig eingesetzt werden, jedoch spielt auch das Hinauszögern der Nebenwirkungen der Chemotherapie eine wichtige Rolle bei der Therapieentscheidung (50). In den Leitlinien liegen zwar keine Empfehlungen für eine Standardtherapiesequenz vor, allerdings wird vornehmlich für einen Therapiestrategiewechsel unter Berücksichtigung eines alternativen Wirkmechanismus (Mode of Action) plädiert (2, 69, 74).

Im Zulassungsverfahren zu Akeega<sup>®</sup> und Lynparza<sup>®</sup> wurde das Anwendungsgebiet für die Patienten von der EMA diskutiert. Aus dem EPAR zu Akeega<sup>®</sup> als auch Lynparza<sup>®</sup> geht hervor, dass ein Therapieversagen unter einer Chemotherapie ebenfalls ein Indikator dafür ist, dass eine Voraussetzung für eine Behandlung mit Docetaxel nicht vorliegt (52, 73). Nach wie vor wird bei der Auswahl der Therapie für den Einsatz von Docetaxel die höhere Rate schwerer Nebenwirkungen durch eine zurückhaltende Empfehlung abgewogen (2). Damit folgt die EMA der Auffassung, dass für Patienten, die zuvor eine Chemotherapie erhalten haben, für eine weitere Chemotherapie nicht mehr klinisch indiziert ist.

Für die Zielpopulation im vorliegenden Dossier werden daher Patienten berücksichtigt, die bereits eine vorherige taxanhaltige Chemotherapie erhalten und klinisch nicht für eine weitere Chemotherapie indiziert sind.

*Mild oder asymptomatische Erkrankung ohne viszerale Metastasen und ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie als Zuschnittskriterium für die Zielpopulation*

Eine Abgrenzung der mild- oder asymptomatischen von den symptomatischen Patienten zeichnet sich durch das Fehlen einer tumorbedingten Symptomatik, wie z. B. dem Auftreten von Schmerzen oder einer damit verbundenen medikamentösen Schmerztherapie aus. Während eine Chemotherapie mit Docetaxel für das mCRPC eine wirkungsvolle Erstlinienbehandlung für symptomatische Patienten mit mCRPC darstellt (2, 70), gibt es bisher keine ausreichende Evidenz für den frühen Einsatz einer Chemotherapie bei Patienten mit mild oder asymptomatischem Verlauf der Erkrankung. Bei diesen Patienten wird das Nebenwirkungsprofil anderer Therapien im Gegensatz zu einer Chemotherapie in der Regel als geringer eingeschätzt (50). Auch in der Versorgungsrealität wird Docetaxel überwiegend erst bei symptomatischen Patienten eingesetzt, da die Anwendung einer Chemotherapie mit teilweise schwerwiegenden Nebenwirkungen und vor allem Langzeitfolgen und damit einer deutlichen Reduktion der Lebensqualität bis hin zu therapieassoziierten Todesfällen einhergeht (70, 75-78). Für Patienten mit einem milden oder asymptomatischen Krankheitsbild soll die Behandlung jedoch im Einzelfall nach Vorliegen besonderer Risikofaktoren und anhand der Krankheitslast entschieden werden. Bei Patienten mit einem hohen Behandlungsdruck im Sinne einer fortgeschritteneren und aggressiveren Erkrankung, wie z. B. bei symptomatischen Patienten, hoher Tumorlast und/oder viszeraler Metastasen, sollte eine Chemotherapie durchgeführt werden (3, 70, 79-81).

Viszerale Metastasen treten in der Regel später im Krankheitsverlauf auf, sind jedoch mit einem schlechteren Ansprechen der Androgendeprivation verbunden und beeinflussen den Progress der Erkrankung ungünstig (82-84). Die Ergebnisse früherer Studien haben gezeigt, dass im Falle einer Metastasierung im Prostatakarzinom eine Beteiligung viszeraler Metastasen zu einem verkürzten Gesamtüberleben führt (25, 85, 86). Viszerale Metastasen verursachen zudem knapp 28% der krebisbedingten Schmerzen und werden häufig von anderen Schmerzen wie neuropathischen oder somatischen Schmerzen begleitet (87, 88). Es hat sich gezeigt, dass das Vorhandensein von viszeralen Metastasen ein Prädiktor für eine schlechtere Lebensqualität darstellt (89). Bei mild oder asymptomatischen Patienten mit viszeralen Metastasen besteht somit aufgrund der fortgeschritteneren Erkrankung und klinischen Symptomatik ein hoher Behandlungsdruck (3, 70, 79-81). Dies wurde auch in der mündlichen Anhörung von Lynparza<sup>®</sup> diskutiert. Damit liegt für diese Patienten eine Indikation für eine Chemotherapie vor, sodass sie entsprechend nicht der Zielpopulation zugeordnet werden (50).

Im Zulassungsverfahren wurde die Janssen-Cilag GmbH von der EMA aufgefordert, Daten zur Wirksamkeit (und Sicherheit) für verschiedene Zuschnitte einzureichen. Entsprechend hat Janssen-Cilag GmbH die Auswertungen zum zweiten Datenschnitt (IA2) für die in diesem Dossier diskutierte Zielpopulation eingereicht sowie die komplementäre Population der Patienten mit symptomatischer und/oder viszeraler Erkrankung ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie (52, 72, 73). Im Anschluss zur Auswertung der von der EMA angefragten Daten wurde das finale Anwendungsgebiet für Akeega<sup>®</sup> festgelegt, welches Patienten umfasst, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. Dieser Zuschnitt, wie von der EMA im

Zulassungsprozess bewertet, stellt die Grundlage für die Analysen des vorliegenden Dossiers dar.

Der G-BA hat ausweislich der tragenden Gründe zu einem Beschluss im selben Anwendungsgebiet (Chemotherapie nicht klinisch indiziert) (51) Unsicherheit hinsichtlich der (generellen) Zugehörigkeit von Patienten ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie zum Anwendungsgebiet geäußert. Mild oder asymptomatische Patienten und/oder Patienten mit einer vorherigen Chemotherapie sieht der G-BA im Anwendungsgebiet, jedoch bestehe eine Unsicherheit, ob Patienten eingeschlossen wurden, für die eine Chemotherapie indiziert gewesen wäre, sodass sie nicht mehr Teil der Zielpopulation wären. Mit dem im vorliegenden Verfahren vorgenommenen Zuschnitt wird diese Unsicherheit bezüglich des Metastasierungsstatus und der Symptomatik dieser Patienten ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie berücksichtigt.

In der Zielpopulation sind Patienten ohne eine vorherige taxanhaltige Chemotherapie nur eingeschlossen, wenn sie auf Basis ihres mild oder asymptomatischen Krankheitsverlaufs und einer geringen Krankheitslast durch fehlende viszerale Metastasen eine weniger fortgeschrittene Erkrankung aufweisen und daher für eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert sind.

### **Operationalisierung des Zuschnitts der Zielpopulation**

Um eine bestmögliche Näherung und Aussagesicherheit der Studienpopulation an die Indikation laut Zulassung zu erreichen, wird für die Analysen in der Nutzenbewertung eine Population mit Patienten eingegrenzt, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.

Janssen-Cilag GmbH folgt der Auffassung der EMA sowie den Diskussionen der klinischen Experten im Nutzbewertungsverfahren von Lynparza<sup>®</sup>, dass bei Patienten, die zuvor eine Chemotherapie erhalten haben, eine Chemotherapie nicht mehr klinisch indiziert ist. Zudem ist bei mild oder asymptomatischen Patienten ohne viszerale Metastasen und ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie aufgrund ihrer günstigeren Prognose und dem geringeren Behandlungsdruck, eine Chemotherapie noch nicht indiziert, anders als bei Patienten ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie, die symptomatisch sind oder bei denen bereits viszerale Metastasen vorliegen. Die Zielpopulation umfasst daher nur Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, die entweder bereits eine Vortherapie in Form einer Chemotherapie erhalten haben oder mild oder asymptomatische Patienten ohne viszerale Metastasen und ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie, da diese Patienten für eine Chemotherapie als primäre Behandlungstherapie nicht in Frage kommen.

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine*

*allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Therapeutischer Bedarf an zielgerichteten Therapien unter Aufrechterhaltung der Lebensqualität und geringer Symptomatik bei Patienten mit mCPRC und *BRCA1/2*-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist

Die primären Behandlungsziele bei metastasierten Prostatakarzinom berücksichtigen einen rein palliativen Anspruch und bestehen in der Linderung von belastenden Symptomen, dem Erhalt der Lebensqualität sowie der Verlängerung der Überlebenszeit und Vermeidung von Komplikationen (2). Fast alle Patienten, die am Prostatakarzinom sterben, weisen daher ein mCRPC auf, wovon ca. 90% der Gesamtsterblichkeit bei diesen Patienten mit mCRPC auf die zugrunde liegende bösartige Erkrankung zurückzuführen ist (90). Es wird von einer medianen Überlebenszeit von unter 3 Jahren ausgegangen (13, 42, 59, 91), wobei in der klinischen Praxis die Überlebensrate deutlich geringer ausfallen kann und nur ca. die Hälfte der Patienten eine einzige lebensverlängernde Therapie und nur 40% bis 50% überhaupt eine nachfolgende Therapie erhalten (59, 92, 93). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate wird mit 30% angegeben und ist in Deutschland aufgrund des besseren Versorgungs- bzw. Vorsorgestandards etwas höher als in anderen Ländern (94). Während das Prostatakarzinom im Frühstadium bei frühzeitiger Diagnose mit einer günstigen Prognose verbunden ist und kurativ behandelt werden kann, bleibt das mCRPC trotz der therapeutischen Fortschritte in dem letzten Jahrzehnt eine unheilbare Krankheit (43, 95).

Neben den therapieassoziierten Nebenwirkungen verursacht das Tumorwachstum eine Verschlechterung der bereits bestehenden Symptome im Krankheitsverlauf. Für diese Patienten sind besonders die Knochenmetastasen belastend, die bei 80-90% aller Patienten mit mCRPC im Krankheitsverlauf auftreten und zu Schmerzen, Frakturen sowie weiteren Komplikationen wie Rückenmarkskompressionen im Bereich des Skeletts führen können (23-25, 58, 96-99). Besonders die Beteiligung des Knochenmarks durch Metastasen und dadurch bedingte Anämien und Thrombozytopenien können zu einer Verschlechterung der Lebensqualität und als Folge der Schmerzentwicklung zu eingeschränkter Mobilität der Patienten beitragen (100-102). Neben organbezogenen Symptomen, wie z. B. Harnsymptome, wie Harnverhalt, Hydronephrosis, Symptome des unteren Harntrakts, Dysurie, Harndrang oder Harnwegsinfektionen, die den Gesundheitszustand und die Mobilität der Patienten unmittelbar beeinträchtigen, können diese Faktoren ebenfalls Einfluss auf die Psyche haben, was sich durch Angst vor Krankheitsprogression oder Depression zeigen kann (29, 30, 103, 104). Der Erhalt der Lebensqualität sowie die Linderung der Symptome in dieser belastenden Situation stellt daher neben der Verlängerung der Überlebenszeit, einen wichtigen Faktor für die Therapieentscheidung dieser Patienten dar (2, 105).

Forschung und Versorgung konzentrieren sich zunehmend im Prostatakarzinom auch auf Therapien im Bereich der Präzisionsmedizin (106). In der Präzisionsmedizin orientiert sich die Therapie nicht allein an der Tumorart, sondern auch an den molekulargenetischen Eigenschaften des Tumors („Biomarker“), um genau dort zielgerichtet anzusetzen und idealerweise den Patienten eine nebenwirkungsarme Therapie zu ermöglichen (107). Die

Erforschung genetischer Treiber in den letzten Jahren im Prostatakarzinom führt durch die Entdeckung, dass HRR-Gene wie die *BRCA1/2*-Mutationen als onkogene Treiber wirken können, zu einem heterogenen Erkrankungsbild des mCRPC (108-110). Bisher sind Patienten mit mCRPC mit *BRCA1/2*-Mutationen in der Erstlinientherapie auf dieselbe Art und Weise wie Patienten ohne Mutationen behandelt worden. Neben der konventionellen ADT (Begleittherapie) haben die Patienten noch keine aktive Behandlung mit einer NHS oder Chemotherapie für das mCRPC erhalten, sodass Niraparib/AAP die erste Therapie im mCRPC für diese Patienten darstellt. Während die derzeitigen therapeutischen Ansätze mit einem NHS wie AAP oder Enzalutamid oder eine Therapie mit Docetaxel, mit einem Überlebensvorteil in Verbindung gebracht werden und das Fortschreiten der Erkrankung verzögern (13, 40-42), zeigen die Patienten mit mCRPC und *BRCA1/2*-Mutationen ein geringeres Ansprechen auf diese Behandlungen und eine geringere Lebenserwartung als solche ohne *BRCA1/2*-Mutationen (4, 5, 111, 112). Trotz der Fortschritte bei der Behandlung des mCRPCs in den letzten 10 Jahren mit Taxanen und NHS besteht in dieser Patientengruppe ein hoher ungedeckter Bedarf (58, 113-115). Das Prostatakarzinom gehört bisher zu den Indikationen mit den am wenigsten verfügbaren Optionen an zielgerichteten Therapie (116). Das Gesamtüberleben für Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen beträgt 18,35 Monate im Vergleich zu 28,10 Monaten für Patienten ohne Mutationen (HR: 2,0;  $p < 0,0001$ ) (117). Die Erkrankung und der Verlauf ist bei diesen Patienten im mCRPC-Stadium besonders aggressiv und schreitet unter der bisherigen Standardbehandlung schnell voran, so dass diese Patienten signifikant schlechtere Überlebensergebnisse und kürzere Überlebenszeiten als Patienten ohne *BRCA1/2*-Mutation zeigen (5). Dadurch wird die Prognose im Vergleich zu Patienten ohne Mutationen als ungünstiger eingestuft und ist mit einer reduzierten Lebensqualität und einem deutlich erhöhten Sterberisiko verbunden (61, 64-66). Fast alle Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen im mCRPC-Stadium beendeten eine Erstlinientherapie früher als nicht-mutierte Patienten, was darauf hindeutet, dass Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen tendenziell schneller zu einer Zweitlinientherapie übergehen als nicht-mutierte Patienten (117). Diese Ergebnisse deuten auf einen potenziellen Mangel an Wirksamkeit der Erstbehandlung bei Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen hin, von denen die meisten innerhalb von etwa einem Jahr nach Behandlungsbeginn eine zweite Therapielinie benötigten (117). Aktuell ist keine zielgerichtete Therapie zur Behandlung von Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen in der S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom als Erstlinientherapie unabhängig der Vortherapie empfohlen (2). Der Poly (Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase (PARP)-Signalweg wurde als potenzieller Angriffspunkt bei Patienten mit einem Prostatakarzinom identifiziert, die *BRCA1/2*-Mutationen aufweisen (118). Ein verbessertes Ansprechen und eine erhöhte Tumoraktivität auf PARPs ist bereits in anderen Indikationen und im mCRPC, jedoch nur für die *BRCA 1/2*-Gene im weiteren Therapieverlauf nach einem NHS Progress, bekannt (53).

Zusammenfassend gibt es für die Behandlung von Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen unabhängig der Vortherapie, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, einen Bedarf an Therapien, die zu einer Verlängerung der Überlebenszeit und Linderung der Symptomatik führen sowie gleichzeitig die Lebensqualität nicht erheblich durch Nebenwirkungen einschränken. Bedingt durch die genetischen *BRCA1/2*-Mutationen schreiten die Patienten mit mCRPC unter den bisherigen Standardtherapien schneller voran, haben eine

schlechtere Prognose und eine geringere Überlebensrate. Für diese Patienten besteht daher ein hoher, derzeit ungedeckter Bedarf an wirksamen, gut verträglichen und zielgerichteten Therapieoptionen.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Niraparib/AAP**

Die Kombination von Niraparib und AAP bietet einen wirksamen, zielgerichteten Ansatz, bei dem bei Patienten mit mCRPC und *BRCA1/2*-Mutationen gleichzeitig zwei onkogene Treiber therapeutisch angegangen werden: Aufgrund der Androgenabhängigkeit des Prostatakarzinoms bleibt für diese Patienten die gezielte AR-gerichtete Behandlung mit AAP nach wie vor ein zentraler therapeutischer Ansatz (119, 120). Durch Niraparib als PARP-Inhibitor wird in Tumorzellen, die somatische oder Keimbahn-Mutationen aufweisen, zudem die homologe Rekombination der DNA-Reparatur gestört (siehe Modul 2) (121-123). Die Kombination von Niraparib und Abirateron bietet einen zielgerichteten Ansatz, bei dem bei Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen gleichzeitig zwei onkogene Treiber, und zwar die AR-Achse und die HRD therapeutisch angegangen werden. Abirateron führt neben einem Androgenentzug auch zu einer gesteigerten Suszeptibilität gegenüber PARP-Inhibitoren (121-123) und ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon in der Versorgung als zentrale Therapieoption seit Jahren in dem vorliegenden Anwendungsgebiet etabliert.

Niraparib/AAP ist eine zielgerichtete Therapie, die spezifisch für Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen (somatisch/in der Keimbahn) in der Erstlinientherapie des mCRPC zugelassen ist und zwar unabhängig der Vortherapie. Damit wird den Patienten mit mCRPC durch die Kombinationstherapie eine neue Therapie auf Basis der AR-gerichteten Therapie mit Abirateron ermöglicht. In internationalen Leitlinien wird bereits die somatische Testung und/oder Testung in den Keimbahnen auf *BRCA*-Mutationen als Basis für die Behandlungsentscheidung empfohlen. Für die Therapieeinleitung ist die molekulare Diagnostik zum Nachweis des Vorliegens des entsprechenden Biomarkers unabdingbar und folglich prognoseentscheidend.

Mit der Zulassung von Niraparib/AAP liegt den Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nun eine wirksame Therapieoption vor, die zielgerichtet spezifisch für Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen zugelassen ist. In der Studie MAGNITUDE führt die Behandlung mit Niraparib/AAP in der Zielpopulation „Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und *BRCA1/2*-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist“ zu einer statistisch signifikanten Überlebenszeitverlängerung im Median von 7 Monaten. Es ergibt sich im Gesamtüberleben eine moderate Verlängerung der Lebensdauer und damit eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Die Patienten in der Zielpopulation profitieren von der Therapie mit Akeega® im Sinne einer deutlichen Abschwächung schwerwiegender Symptome, wie z. B. Krebschmerzen gemessen über den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression*, aber auch hinsichtlich der Verringerung des stärksten und durchschnittlichen Schmerzes gemessen mittels *BPI-SI*. Ebenso werden durch die Therapie mit Akeega® schwerwiegende Nebenwirkungen durch nachfolgende zytotoxische Krebsbehandlungen hinausgezögert und damit z. B. einer Verschlechterung in der

Lebensqualität der Patienten entgegengewirkt. Eine nachhaltige Verbesserung in den Endpunkten *Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS)* und *Zeit bis zur PSA-Progression* führt zu einem Hinauszögern eines weiteren Fortschreitens der Erkrankung, sodass erkrankungsbedingte Symptomaten und Komplikationen ebenfalls erst zu einem späteren Zeitpunkt auftreten. Gleichzeitig profitieren die Patienten von dem Erhalt der Lebensqualität, da insbesondere die Vermeidung schmerzbedingter Beeinträchtigungen eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens darstellt. Niraparib/AAP verfügt über ein gut handhabbares Sicherheitsprofil, welches den bekannten Nebenwirkungsprofilen der Einzelsubstanzen entspricht und dabei zu wenig und weitestgehend niedrig-gradiger additiver Toxizität führt.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Aktuell ist nur eine limitierte Anzahl an Quellen zur Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz bei erwachsenen Patienten mit metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) und *BRCA1/2*-Mutationen in Deutschland verfügbar.

Ein flächendeckendes, umfassendes Krebsregister steht in Deutschland momentan nicht zur Verfügung. Daher wird zuerst ein Überblick über die Inzidenz und Prävalenz des Prostatakarzinoms nach der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD)-Codes C61 im Allgemeinen gegeben. Dabei werden Daten aus der Registerdatenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) und aus dem aktuellen Bericht „Krebs in Deutschland“, der gemeinsam vom ZfKD im Robert Koch-Institut (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. herausgegeben wird, herangezogen (8, 124).

Die Daten der bundesweiten Registerdatenbank des ZfKD beziehen sich auf die Berechnungen des ZfKD, welche sich aus den Krebsregisterdaten der Länder speisen. Nach der aktuellen Vollzähligkeitsschätzung für das Diagnosejahr 2018 erreichen unter den westlichen Bundesländern 8 Krebsregister bei beiden Geschlechtern einen Erfassungsgrad von über 95%; 2 weitere Register liegen zwischen 90% und 95%. Jedoch konnten aus dem Gemeinsamen Krebsregister für die neuen Bundesländer und Berlin (GKR) für die Jahre 2016 bis 2018 noch keine ausreichenden Daten geliefert werden (8). Da die Erhebung nicht vollständig ist, beruhen

die bundesweiten Neuerkrankungsraten und Fallzahlen auf Schätzungen des ZfKD und sind somit mit Unsicherheit behaftet. Trotzdem sind die Analysen in Fachkreisen anerkannt, gelten als repräsentativ für die deutsche Gesamtbevölkerung und wurden bereits in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren herangezogen (125, 126).

Die dezidierte Ableitung der Zielpopulation von Niraparib/AAP wird in dem drauffolgenden Schritt anhand verfügbarer Evidenz abgeleitet und Unsicherheiten der Schätzungen werden diskutiert. Bei Bedarf werden Zahlenspannen angegeben, um entsprechende Unsicherheiten bestmöglich abzubilden (siehe Abschnitt 3.2.4).

### Inzidenz des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61)

Die Zahl der Neuerkrankungen (ICD-10 C61) lag im Jahr 2019 bei rund 68.579 Fällen. Die altersstandardisierte Erkrankungsrate ist nach einem starken Anstieg Anfang der 2000er Jahre seit 2011 leicht rückläufig und verläuft seit 2016 konstant (siehe Abbildung 3-1) (1).

je 100.000 (alter Europastandard)

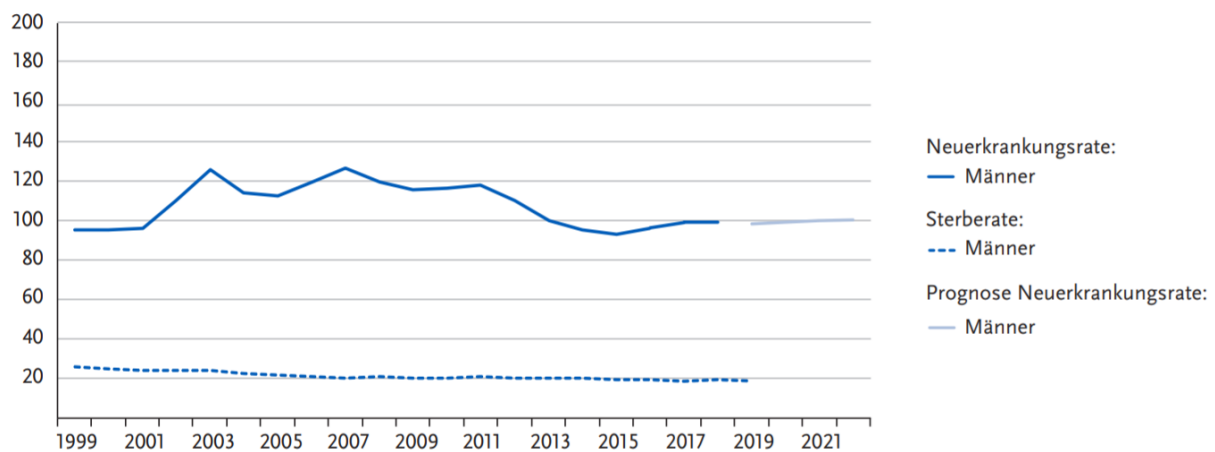


Abbildung 3-1: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, ICD-10 C61, Deutschland 1999-2018/2019, Prognose (Inzidenz) bis 2021

Quelle: (8)

Abkürzung: ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

Als mögliche Gründe für diesen Anstieg werden in der Literatur neben dem Therapiefortschritt u. a. auch der frühzeitige und gehäufte Einsatz der PSA-Testung im Rahmen der Früherkennungsuntersuchung diskutiert. Seit 2011 bis 2015 ist für die altersstandardisierte Inzidenzrate des Prostatakarzinoms in Deutschland ein deutlicher Rückgang zu verzeichnen, was auf die abnehmende PSA-Testung im Rahmen der Früherkennungsuntersuchung zurückzuführen sein könnte. Eine Fortsetzung dieser Abnahme wurde seitens des RKI in dem Bericht „Krebs in Deutschland“ für 2015/2016 bereits als unwahrscheinlich eingestuft und bestätigt sich in den aktuellen Angaben zu den altersstandardisierten Erkrankungsraten (127): Im Jahr 2016 zeigt sich ein leichtes Wachstum; von 2016 bis 2018 verlaufen die Inzidenzraten auf einem stabilen Niveau.



Für die Prognose wird erneut im aktuellen Bericht „Krebs in Deutschland“ des RKI angenommen, dass sich der in den letzten verfügbaren Jahren beobachtete Trend einer Abnahme bei den Erkrankungsraten nicht weiter fortsetzt (127). Daher wird zur Prognose der Erkrankungshäufigkeiten die altersspezifischen Erkrankungsraten von 2016 bis 2022 als konstant angenommen. Der Effekt der demografischen Veränderung wird berücksichtigt (siehe Tabelle 3-4) (127).

Das Prostatakarzinom ist dabei eine Erkrankung, die üblicherweise im fortgeschrittenen Lebensalter in Erscheinung tritt. Vor dem 50. Lebensjahr ist das Prostatakarzinom selten. Die altersspezifischen Erkrankungsraten steigen mit dem Lebensalter an und sind in der Altersgruppe der 75- bis 79-Jährigen am höchsten. Im Durchschnitt erkranken Männer in einem Alter von ca. 72 Jahren. 2018 lag das mittlere Erkrankungsalter bei 71 Jahren (siehe Abbildung 3-2) (8).

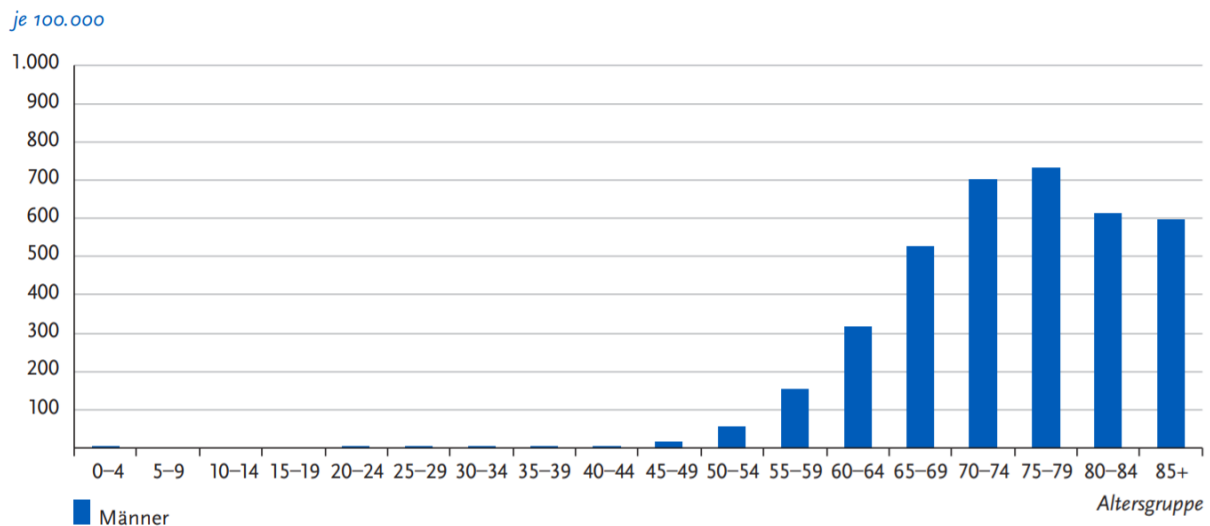


Abbildung 3-2: Altersspezifische Erkrankungsraten, ICD-10 C61, Deutschland 2017-2018

Quelle: (8)

Abkürzung: ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die altersspezifischen Erkrankungsraten und genauen Fallzahlen aus der Datenbankabfrage beim ZfKD sowie die Prognose aus dem RKI-Bericht für das Jahr 2023.

Tabelle 3-4: Inzidenzraten des Prostatakarzinoms in Deutschland 2011-2019 und Prognose 2023 (ICD-10 C61)

Jahr	Inzidenzrate <sup>a</sup>	Fallzahlen
2011	176,9	69.286
2012	167,2	65.725
2013	153,8	60.689
2014	149	59.131
2015	147,5	59.250
2016	148,4	60.279
2017	154,8	63.112
2018	158,3	64.769
2019	167,3	68.579
2022 <sup>b</sup>	169,8	70.100
2023 <sup>c</sup>	169,8	70.126

Inzidenz d. h. Anzahl der Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner in Deutschland  
a: Rohe Inzidenzrate (pro 100.000 Einwohner) (gerundeter Wert)  
b: Prognose für 2022 laut dem Bericht „Krebs in Deutschland“ 2017/2018  
c: Eigene Berechnung basierend auf der altersspezifischen Inzidenzrate von 2022 und der geschätzten Bevölkerungszahl gemäß der 15. Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante G1-L2-W2) (128).  
Abkürzungen: d. h.: das heißt, ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten  
Quellen: „Krebs in Deutschland“ 2017/2018 (8); ZfKD-Datenabfrage vom 11.07.2023 – Inzidenz: Fallzahlen und Rohe Rate pro 100.000 Einwohner in Deutschland (gerundete Wert), Gewählte Filter: Altersgruppen: 0-85+; Diagnose: Prostata (C61); Geschlecht: männlich; Jahre: 2011–2019 (129-131).

### Prävalenz des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61)

Die 5-Jahres-Prävalenz lag für das Prostatakarzinom im Jahr 2019 bei rund 268.381 Fällen und die 10-Jahres-Prävalenz bei rund 473.773 Fällen. Auf Basis der aktuellen Daten des ZfKD des RKI lässt sich eine Einschätzung der Prävalenz für die Jahre 2011 bis 2019 vornehmen.

In der folgenden Tabelle 3-5 wird eine Übersicht über die 5-Jahres- und 10-Jahres-Prävalenzen (altersspezifisch) aufgeführt. Hier lässt sich entnehmen, dass die Entwicklung der Prävalenz ähnlich zur Entwicklung der berichteten Inzidenz des Prostatakarzinoms in Deutschland verläuft. Eine Prognose zur Prävalenz ist seitens des RKI für 2023 nicht verfügbar, daher werden analog zum Vorgehen des RKI die altersspezifischen Prävalenzzahlen auf, die vom Statistischen Bundesamt für 2023 prognostizierte Bevölkerungszahl von 41.299.000 Männern bezogen (127, 132). Somit wird nur der Einfluss der demografischen Entwicklung abgebildet; die altersspezifischen Prävalenzraten werden als konstant angenommen. Demnach lässt sich für 2023 eine 5-Jahres-Prävalenz von 270.095 Männern und eine 10-Jahres-Prävalenz von 476.797 ableiten.

Tabelle 3-5: 5- und 10-Jahres-Prävalenz (rohe Rate und Fallzahlen) des Prostatakarzinoms in Deutschland 2011-2019 und Prognose 2023 (ICD-10 C61)

Jahr	5-Jahresprävalenz		10-Jahresprävalenz	
	Prävalenzrate <sup>a</sup>	Fallzahlen	Prävalenzrate <sup>a</sup>	Fallzahlen
2011	766	307.974	1.274,70	512.527
2012	761,5	299.871	1.317,10	518.668
2013	732,2	289.640	1.291,70	510.939
2014	701,6	279.477	1.267,20	504.777
2015	663,5	268.798	1.230,00	498.323
2016	638,5	259.849	1.202,30	489.294
2017	630,2	257.409	1.174,90	479.887
2018	636,5	260.755	1.158,50	474.619
2019	654	268.381 <sup>b</sup>	1.154,50	473.773 <sup>b</sup>
2023	654	270.095 <sup>c</sup>	1.154,50	476.797 <sup>c</sup>

a: Rohe Prävalenzrate (pro 100.000 Einwohner) (gerundeter Wert).  
b: Datenabfrage Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland (Stand 2019)(133).  
c: Eigene Berechnung basierend auf der altersspezifischen Inzidenzrate von 2022 und der geschätzten Bevölkerungszahl gemäß der 15. Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante G1-L2-W2) (128).  
Abkürzungen: ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten  
Quellen: „Krebs in Deutschland“ 2017/2018 (8); ZfKD-Datenabfrage vom 11.07.2023 Prävalenz: Fallzahlen und Rohe Rate pro 100.000 Einwohner in Deutschland (gerundeter Wert), Gewählte Filter: Altersgruppen: 0-75+; Diagnose: Prostata (C61); Geschlecht: männlich; Jahre: 2011–2019 (131, 133, 134)

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Erwachsene Patienten mit <u>unvorbehandeltem</u> mCRPC und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.	684-889	602-783
Erwachsene Patienten mit <u>vorbehandeltem</u> mCRPC und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.	199-259	175-228
Abkürzungen: <i>BRCA1/2</i> : BReast CAncer Gene 1/2, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom) Quellen: Janssen-Cilag GmbH (131)		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Die Berechnung der Zielpopulation fand anhand der im folgenden dargestellten Herleitung statt. Dazu werden Daten des RKI, aus dem UroCloud Register sowie relevante Evidenz aus der Literatur herangezogen. Eine transparente und nachvollziehbare Aufbereitung der Herleitung für die Zielpopulation, findet sich ebenfalls in Form einer Exceldatei in Modul 5 (131). Daraus ergibt sich eine Anzahl der Patienten im **Anwendungsgebiet (A1) von 602-783 Patienten** und **175-228 Patienten im Anwendungsgebiet (A2)**.

### **Inzidenzbasierter Ansatz zur Herleitung der Zielpopulation**

Die Herleitung der Zielpopulation bei erwachsenen Patienten mit metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) und *BRCA1/2*-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, beruht auf den in den folgenden dargestellten Schritten nur für das Anwendungsgebiet A1 der unvorbehandelten Patienten mit mCRPC:

1. Herleitung der Anzahl an erwachsenen Patienten, die am Prostatakarzinom erkrankt sind
2. Anteil der Patienten mit mPC
3. Anteil der Patienten mit mCRPC

4. Anteil der Patienten mit einer Erstlinientherapie im mCRPC (unvorbehandelt)
5. Anteil Patienten, die nicht für eine Chemotherapie klinisch indiziert sind
6. Anteil der Patienten mit mCRPC, die *BRCA1/2*-Mutationen aufweisen
7. Anteil der GKV-Patienten innerhalb der Zielpopulation.

#### *Schritt 1: Patienten mit einem Prostatakarzinom*

Im ersten Herleitungsschritt wurde zur Bestimmung der Anzahl der Patienten mit Prostatakarzinom die für das Jahr 2023 geschätzte 10-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms als Ausgangsgröße herangezogen. Die Ermittlung der prognostizierten 10-Jahres-Prävalenz erfolgte mithilfe eigener Berechnungen mittels linearer Regression auf Grundlage von Daten des ZfKD des RKI (siehe Tabelle 3-5). Die prognostizierte 10-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2023 beträgt demnach **476.797 Patienten** (127).

Patienten unter 18 Jahren sind gemäß der Fachinformation von Niraparib/AAP nicht Teil der Zielpopulation. Das durch das RKI angegebene mittlere Erkrankungsalter von 71 Jahren lässt die Annahme zu, dass der Anteil dieser Altersgruppe an der Prävalenz nicht relevant ist, sodass keine Reduktion der Patientenzahl vorgenommen wird.

#### *Schritt 2: Anteil der Patienten mit mPC*

Nachfolgend wird zur Bestimmung der Schritte 2-5 eine aktuelle Auswertung aus dem UroCloud-Register beauftragt. Die UroCloud ist ein deutschlandweites Register, das von der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. mit dem Ziel unterstützt wird, die Versorgungsrealität der häufigsten urologischen Erkrankungen abzubilden. Insgesamt berichten aktuell 40 teilnehmende Kliniken und über 300 dokumentierende Ärzte und Assistenzpersonal an das Register (135). Die UroCloud-Registerdaten wurden bereits in vorherigen Verfahren im Prostatakarzinom herangezogen (136).

Im zweiten Herleitungsschritt wurde der Anteil der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom identifiziert. Hierfür wurde die aktuelle Auswertung aus dem Urocloud-Register herangezogen. Es wurde ein Anteil von **25.938 Patienten** mit einem metastasierten Prostatakarzinom identifiziert (5,43% der Prostatakarzinom-Patienten) (137).

#### *Schritt 3: Anteil der Patienten mit mCRPC*

Im dritten Herleitungsschritt ergab die aktuelle Auswertung aus dem Urocloud-Register einen Anteil von 52,50% Patienten mit mCRPC am metastasierten Prostatakarzinom. Dadurch wurden **13.617 Patienten** identifiziert (137). Diese berechnete Anzahl von 13.617 Patienten befindet sich innerhalb der angegebenen Spanne des G-BA für die Patienten mit mCRPC (vor Berechnung des GKV-Anteils) wie bereits im Beschluss zu Olaparib in der Kombinationstherapie mit Abirateron in einem ähnlichen Anwendungsgebiet wie Akeega<sup>®</sup> festgestellt (51).

*Schritt 4: Anteil der Patienten mit einer Erstlinientherapie im mCRPC (unvorbehandelt)*

Von allen Patienten mit mCRPC konnten mit Hilfe des Urocloud-Registers die Patienten mit einer Erstlinientherapie im mCRPC bzw. unvorbehandelte mCRPC Patienten identifiziert werden (137). Insgesamt beträgt der Anteil an Patienten mit einer Erstlinienbehandlung 77,22%. Dies entspricht einem Anteil **10.549 Patienten**.

*Schritt 5: Anteil Patienten, die nicht für eine Chemotherapie klinisch indiziert sind*

Für den fünften Herleitungsschritt zur Identifikation der Patienten, die nicht für eine Chemotherapie klinisch indiziert sind, wurden die Kriterien aus Abschnitt 3.2.1 angewandt und auf Basis der Daten aus dem Urocloud-Register hergeleitet.

Janssen-Cilag GmbH folgt der klinischen Auffassung der EMA sowie den klinischen Diskussionen im Nutzbewertungsverfahren von Lynparza<sup>®</sup>, dass Patienten, die zuvor eine Chemotherapie erhalten haben, für eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert sind. Zudem sind mild oder asymptomatische Patienten ohne viszerale Metastasen aufgrund ihrer günstigeren Prognose und dem geringeren Behandlungsdruck, ebenfalls klinisch nicht für eine Chemotherapie als primäre Behandlungstherapie indiziert. Für die Zielpopulation werden daher nur Patienten berücksichtigt, die bereits eine vorherige taxanhaltige Chemotherapie erhalten haben, sowie mild oder asymptomatische Patienten ohne viszerale Metastasen, da diese Patienten für eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert sind (vergleiche Modulkapitel 4.3.1.2.1.2).

Tabelle 3-7: Zuschnitt Zielpopulation Schritt 4 aus Urocloud

Symptomatik	Metastasierung	Patienten mit vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie (n)	Patienten ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie (n)
Mild oder asymptomatische Patienten	ohne viszerale Metastasen	30 <sup>a</sup>	483 <sup>a</sup>
	mit viszeralen Metastasen	16 <sup>a</sup>	204 <sup>b</sup>
Symptomatische Patienten	ohne viszerale Metastasen	6 <sup>a</sup>	69 <sup>b</sup>
	mit viszeralen Metastasen	3 <sup>a</sup>	19 <sup>b</sup>
Summe aller Patienten N=830		55 (6,6%)	775 (93,4%)
a: Teil der Zielpopulation; in Summe n=538 (538/830=64,82%)			
b: kein Teil der Zielpopulation; in Summe n=292 (292/830=35,18%)			
Abkürzungen: N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population			

Aus Urocloud ergeben sich dadurch für die Zielpopulation 538 Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. Dies entspricht einem Anteil von 64,82% (Gesamtpatienten in Urocloud N=830; 538/830=64,82%). Bezogen auf die 10.549 Patienten

aus Schritt vier ergibt sich damit ein Anteil von **6.838 Patienten** von allen mCRPC Patienten in der ersten Therapielinie, welche nicht für eine Chemotherapie klinisch indiziert sind (137).

*Schritt 6: Anteil der Patienten mit mCRPC, die BRCA1/2-Mutationen aufweisen*

Für den sechsten Herleitungsschritt wurde drei relevante Publikationen identifiziert, die für die Herleitung des Anteils der BRCA1/2-Mutationen bei Patienten mit mCRPC herangezogen werden. In der folgenden Tabelle 3-8 werden die Anteile zusammengefasst:

Tabelle 3-8: Herleitung der Größe der Zielpopulation

Autoren	Publikation	Anteil	Quelle
Abida et al. 2017	Prospective Genomic Profiling of Prostate Cancer Across Disease States Reveals Germline and Somatic Alterations That May Affect Clinical Decision Making	BRCA1: 1% BRCA2: 9% Summe: 10%	(61)
de Bono et al. 2019	Central, prospective detection of homologous recombination repair gene mutations (HRRm) in tumour tissue from >4000 men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) screened for the PROfound study	BRCA1: 1,3% BRCA2: 9,7% Summe: 11%	(62)
Robinson et al. 2015	Integrative Clinical Genomics of Advanced Prostate Cancer	BRCA2: 13%	(63)
Abkürzungen: BRCA1: BReast CAncer Gene 1, BRCA2: BReast CAncer Gene 2, et al.: et alii, HRRm: Homologe Rekombinationsreparaturgenmutation, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)			

Insgesamt ergibt sich dadurch eine Spanne von 10-13%, der BRCA1/2-Mutationen im mCRPC. In diesem Schritt werden somit ausgehend von Schritt fünf **684-889 Patienten** identifiziert.

*Schritt 7: Derzeitiger Anteil GKV-Patienten an der deutschen Gesamtbevölkerung*

Die Anzahl an Gesetzlich Krankenversicherten (GKV)-Patienten wurde auf Basis der vom Statistischen Bundesamt veröffentlichten Bevölkerungsfortschreibung sowie der vom G-BA empfohlenen Quelle (Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln) ermittelt. Der Anteil der GKV-Population an der Gesamtbevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland (BRD) liegt bei 88,1%, basierend auf 74.271.046 GKV-Versicherten 2022 (Stand Dezember 2022) bei einer Bevölkerungszahl von 82.271.000 (Stand September 2022) (138, 139). Ausgehend von diesem Anteil errechnet sich eine Anzahl an GKV-Patienten in der vorliegenden Zielpopulation **von 602-783 Patienten** (131).

In der folgenden Tabelle 3-9 wird die o. g. Berechnung der Zielpopulation von Niraparib/AAP für das Anwendungsgebiet A1 („Erwachsene Patienten mit unvorbehandeltem mCRPC und

*BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist“)* zur besseren Übersicht zusammengefasst:

Tabelle 3-9: Herleitung der Größe der Zielpopulation, Anwendungsgebiet A1

Schritt	Anteil	Anteil	Patientenzahl	Quelle
1	Anteil der Patienten mit Prostatakarzinom 10-Jahres-Prävalenz 2023	100%	476.797	(127)
2	Anteil der Patienten mit mPC aus Schritt 1	5,44%	25.938	(137)
3	Anteil der Patienten mit mCRPC aus Schritt 2	52,50%	13.617	(137)
4	Anteil der Patienten mit einer Erstlinientherapie im mCRPC	77,47%	10.549	(137)
5	Anteil der Patienten, die nicht für eine Chemotherapie klinisch indiziert sind	64,82%	6.838	(137)
6	Anteil der Patienten mit mCRPC, die <i>BRCA1/2</i> -Mutationen aufweisen	10%-13%	684-889	(61-63)
7	Anteil der GKV-Patienten innerhalb der Zielpopulation (2023)	88,10%	<b>602-783</b>	(138, 139)

Die Berechnungen wurden in Microsoft Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen. Angaben zu Patientenzahlen werden als ganze Zahlen dargestellt.

Abkürzungen: *BRCA1/2*: BReast CAncer Gene 1/2, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), mPC: metastatic Prostate Cancer (metastasiertes Prostatakarzinom)

Quellen: Janssen-Cilag GmbH (131)

Für das Anwendungsgebiet A2 („*Erwachsene Patienten mit vorbehandeltem mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist“)*) ist die Herleitung in Tabelle 3-10 dargestellt. Da die Schritte zur Ableitung des Anwendungsgebietes A2 bis auf Schritt 4 identisch sind zur Berechnung des Anwendungsgebietes A1, wird nachfolgend auf eine detaillierte Beschreibung verzichtet.

Tabelle 3-10: Herleitung der Größe der Zielpopulation, Anwendungsgebiet A2

Schritt	Anteil	Anteil	Patientenzahl	Quelle
1	Anteil der Patienten mit Prostatakarzinom 10-Jahres-Prävalenz 2023	100%	476.797	(127)
2	Anteil der Patienten mit mPC aus Schritt 1	5,44%	25.938	(137)
3	Anteil der Patienten mit mCRPC aus Schritt 2	52,50%	13.617	(137)
4	Anteil der Patienten mit vorbehandeltem mCRPC	22,53%	3.068	(137)
5	Anteil der Patienten, die nicht für eine Chemotherapie klinisch indiziert sind	64,82%	1.989	(137)
6	Anteil der Patienten mit mCRPC, die <i>BRCA1/2</i> -Mutationen aufweisen	10%-13%	199-259	(61-63)



Schritt	Anteil	Anteil	Patientenzahl	Quelle
7	Anteil der GKV-Patienten innerhalb der Zielpopulation (2023)	88,10%	175-228	(138, 139)
<p>Die Berechnungen wurden in Microsoft Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen. Angaben zu Patientenzahlen werden als ganze Zahlen dargestellt.</p> <p>Abkürzungen: <i>BRCA1/2</i>: BReast CAncer Gene 1/2, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), mPC: metastatic Prostate Cancer (metastasiertes Prostatakarzinom)</p> <p>Quellen: Janssen-Cilag GmbH (131)</p>				

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Das RKI beschreibt im aktuellen Bericht „Krebs in Deutschland“, dass für die Prognose die mittlere jährliche Veränderung seit der letzten Trendänderung bis ins Jahr 2022 fortgeschrieben wurde (8). Daher kann bei der Prognose von relativ konstanten Neuerkrankungsraten ausgegangen werden. Die folgende Tabelle 3-11 gibt einen Überblick über die Inzidenzrate und Fallzahlen mit verfügbaren Daten für 2022 sowie die Prognose nach eigener Berechnung bis 2027. Für die Prognose der Inzidenz für das Jahr 2022 werden laut RKI 70.100 Neuerkrankungen angenommen. Analog zum Vorgehen des RKI wird die altersspezifische Inzidenzrate von 169,8 im Jahr 2022 auf die vom Statistischen Bundesamt für die Jahre 2023 bis 2027 prognostizierten Bevölkerungszahlen bezogen (132).

Tabelle 3-11: Prognose der Inzidenz an Patienten mit Prostatakarzinom in Deutschland 2022-2027

Jahr	Inzidenzrate <sup>a</sup>	Fallzahlen
2022 <sup>b</sup>	169,8	70.100
2023	169,8	70.126
2024	169,8	70.144
2025	169,8	70.129
2026	169,8	70.080
2027	169,8	70.019
2028	169,8	69.944

Inzidenz d. h. Anzahl der Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner in Deutschland  
 Prognose unter Annahme konstanter Erkrankungsraten und unter Einbeziehung der prognostizierten Bevölkerungsentwicklung (Variante G1-L2-W2) (128).  
 a: Rohe Inzidenzrate (pro 100.000 Einwohner) (gerundeter Wert)  
 b: Prognose für 2022 laut dem Bericht „Krebs in Deutschland“ 2017/2018  
 Abkürzungen: d. h.: das heißt  
 Quellen: „Krebs in Deutschland“ 2017/2018 (8)

Auch bei der prognostizierten Prävalenzentwicklung des Prostatakarzinoms wird von einer weitgehend konstanten Entwicklung ausgegangen, die überwiegend durch die zu erwartenden demografischen Veränderungen bestimmt wird (Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Prognose der 5- und 10-Jahres-Prävalenz an Patienten mit Prostatakarzinom in Deutschland 2023-2027

Jahr	5-Jahresprävalenz		10-Jahresprävalenz	
	Prävalenzrate <sup>a</sup>	Fallzahlen	Prävalenzrate <sup>a</sup>	Fallzahlen
2023	654	270.095	1.154,50	476.797
2024	654	270.167	1.154,50	476.924
2025	654	270.109	1.154,50	476.820
2026	654	269.919	1.154,50	476.485
2027	654	269.683	1.154,50	476.070
2028	654	269.396	1.154,50	475.562

Eigene Berechnung basierend auf der altersspezifischen Inzidenzrate von 2021 und der geschätzten Bevölkerungszahl gemäß der 15. Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante G1-L2-W2) (128).  
 a: Rohe Prävalenzrate (pro 100.000 Einwohner) (gerundeter Wert)  
 Abkürzungen: ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten  
 Quellen: „Krebs in Deutschland“ 2017/2018 (8) und ZfKD-Datenabfrage vom 31.01.2023 Prävalenz: Fallzahlen und Rohe Rate pro 100.000 Einwohner in Deutschland (gerundeter Wert), Gewählte Filter: Altersgruppen: 0-75+; Diagnose: Prostata (C61); Geschlecht: männlich; Jahre: 2019 (133, 134)

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Niraparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon	Erwachsene Patienten mit <u>unvorbehandeltem</u> mCRPC und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	602-783
	Erwachsene Patienten mit <u>vorbehandeltem</u> mCRPC und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.	Kein Zusatznutzen	175-228
Abkürzungen: <i>BRCA1/2</i> : BReast Cancer Gene 1/2, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom) Quellen: Janssen-Cilag GmbH (131)			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ergibt sich aus den Angaben für die Zielpopulation gemäß Tabelle 3-6. Die Patientenzahlen leiten sich aus Modul 3 Abschnitt 3.2.3 und Abschnitt 3.2.4 ab. Es wird daher auf dieselben Quellen hier verwiesen.

Für die Zielpopulation wird auf Grundlage der vorliegenden Evidenz für das Anwendungsgebiet A1 das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich eingestuft. Diese Aussage leitet sich aus den Abschnitten 4.3 und 4.4 des Moduls 4A ab. Für das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet „Erwachsene Patienten mit unvorbehandeltem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und *BRCA1/2*-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist“ kann eine statistisch signifikante Überlebenszeitverlängerung im Median von 7 Monaten

erzielt werden. Es ergibt sich im Gesamtüberleben eine moderate Verlängerung der Lebensdauer und damit eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Die Verlängerung der Überlebenszeit ist in der Behandlung und Leitlinienempfehlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms als wichtigstes Therapieziel anzusehen. Die Patienten in der Zielpopulation profitieren von der Therapie mit Akeega® im Sinne einer deutlichen Abschwächung schwerwiegender Symptome, wie z. B. Krebschmerzen gemessen über den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression*, aber auch hinsichtlich der Verringerung des stärksten und durchschnittlichen Schmerzes gemessen mittels *BPI-SI*. Ebenso werden durch die Therapie mit Akeega® schwerwiegende Nebenwirkungen durch nachfolgende zytotoxische Krebsbehandlungen hinausgezögert und damit z. B. einer Verschlechterung in der Lebensqualität der Patienten entgegengewirkt. Eine nachhaltige Verbesserung in den Endpunkten *Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS)* und *Zeit bis zur PSA-Progression* führt zu einem Hinauszögern eines weiteren Fortschreitens der Erkrankung, sodass erkrankungsbedingte Symptomaten und Komplikationen ebenfalls erst zu einem späteren Zeitpunkt auftreten. Gleichzeitig profitieren die Patienten von dem Erhalt der Lebensqualität, da insbesondere die Vermeidung schmerzbedingter Beeinträchtigungen eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens darstellt. Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Belastbarkeit der vorliegenden. Die unerwünschten Ereignisse sind im Allgemeinen nur von kurzer Dauer, lassen sich in der Versorgungsrealität durch sensibles Monitoring und adäquate Behandlung kontrollieren. Niraparib/AAP verfügt über ein gut handhabbares Sicherheitsprofil, welches den bekannten Nebenwirkungsprofilen der Einzelsubstanzen entspricht und dabei zu wenig und weitestgehend niedrig-gradiger additiver Toxizität führt.

Für das Anwendungsgebiet A2 ergibt sich kein Zusatznutzen.

### **3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche*

*sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Angaben zu Therapieempfehlung sind Leitlinien, Registerauswertungen und ausgewählter Sekundärliteratur entnommen. Als Grundlage zur Erstellung dieses Abschnitts dienten die aktuelle evidenzbasierte S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft, der Deutschen Krebshilfe und der AWMF (2). Für die Beschreibung der Erkrankung und die Charakterisierung der Zielpopulation sowie für die Erläuterungen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Des Weiteren wurden Informationen aus den Fachinformationen der in der Indikation Prostatakarzinom zugelassenen Arzneimittel entnommen (53, 140-147).

Bei der Berechnung der Prävalenz und Inzidenz wurde auf die offiziellen Daten des ZfKD des RKI zurückgegriffen (129, 130, 133, 134). Die Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz wurden in Microsoft Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen, sofern nicht anders ausgewiesen. Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlen mit maximal 2 Nachkommastellen gerundet dargestellt. Angaben zu Patientenzahlen werden als ganze Zahlen dargestellt (131). Bei der Darstellung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde zusätzlich eine Registerdatenanalyse von Urocloud herangezogen. Die Ergebnisse wurden der Sekundärdatenanalyse in den Abschnitten 3.2.4 bis 3.2.5 sowie im Studienbericht (137) systematisch berichtet und deren Limitation diskutiert.

Zur Bestimmung der Bevölkerungsgröße in Deutschland und des Anteils der GKV-Patienten wurde auf die Daten des Statistischen Bundesamtes zurückgegriffen. Der Anteil der deutschen Gesamtbevölkerung in der GKV (88,1%) ergibt sich aus den vom Bundesministerium für Gesundheit publizierten Ergebnissen der GKV-Statistik (Stand September 2022) (138, 139).

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. RKI. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland - Prostata. 2021 [abgerufen am: 23.10.2023]. Verfügbar unter:

- [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2021/kid\\_2021\\_c61\\_prostata.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/kid_2021_c61_prostata.pdf?blob=publicationFile).
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). *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/043-022OL1\\_S3\\_Prostatakarzinom\\_2021-10.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OL1_S3_Prostatakarzinom_2021-10.pdf).
  3. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Eberli D, De Meerleer G, De Santis M, et al. *EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG-Guidelines on Prostate Cancer*. 2023 [abgerufen am: 05.07.2023]. Verfügbar unter: [https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2023\\_2023-06-13-141145\\_owmj.pdf](https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2023_2023-06-13-141145_owmj.pdf).
  4. Lozano R, Olmos D, Castro E. *Implications of DNA damage repair alterations for the management of prostate cancer*. *Curr Opin Urol*. 2022;32(3):302-310.
  5. Kohli M, Tan W, Zheng T, Wang A, Montesinos C, Wong C, et al. *Clinical and genomic insights into circulating tumor DNA-based alterations across the spectrum of metastatic hormone-sensitive and castrate-resistant prostate cancer*. *EBioMedicine*. 2020;54:102728.
  6. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *Prostate (ICD-O-3 C.61.9)*. In: Wiley, editor. *TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition*: Blackwell; 2017. p. 191-194.
  7. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL. *The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma*. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(9):1228-1242.
  8. RKI. *Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Zentrum für Krebsregisterdaten (GEKID). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe*. 2021 [abgerufen am: 04.07.2023]. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2021/krebs\\_in\\_deutschland\\_2021.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?blob=publicationFile).
  9. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. *Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer*. *Jama*. 1998;280(11):969-974.
  10. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA, Lara PN, Jr., Jones JA, Taplin ME, et al. *Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer*. *The New England journal of medicine*. 2004;351(15):1513-1520.
  11. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. *Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study*. *J Clin Oncol*. 2008;26(2):242-245.
  12. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. *Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy*. *N Engl J Med*. 2014;371(5):424-433.
  13. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PFA, Sternberg CN, 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.* The Lancet Oncology. 2015;16(2):152-160.
14. Orme JJ, Pagliaro LC, Quevedo JF, Park SS, Costello BA. *Rational Second-Generation Antiandrogen Use in Prostate Cancer.* Oncologist. 2022;27(2):110-124.
  15. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, Spaulding JT, Benson R, Dorr FA, et al. *A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma.* N Engl J Med. 1989;321(7):419-424.
  16. Scher HI, Sawyers CL. *Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer: directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axis.* J Clin Oncol. 2005;23(32):8253-8261.
  17. Yamaoka M, Hara T, Kusaka M. *Overcoming persistent dependency on androgen signaling after progression to castration-resistant prostate cancer.* Clin Cancer Res. 2010;16(17):4319-4324.
  18. Antonarakis ES, Eisenberger MA. *Expanding treatment options for metastatic prostate cancer.* N Engl J Med. 2011;364(21):2055-2058.
  19. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, Miller G, McLeod DG, Loehrer PJ, et al. *Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer.* N Engl J Med. 1998;339(15):1036-1042.
  20. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Vorläufige Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-Nutzen V. Beratungsanforderung 2021-B-448. Niraparib/Abirateronacetat (Fixdosiskombination; FDC) zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms. Anlage zur finalen Niederschrift.* 2022.
  21. Stiftung Deutsche Krebshilfe. *Die blauen Ratgeber - Prostatakrebs - Antworten. Helfen. Perspektiven.* 2020 [abgerufen am: 23.10.2023]. Verfügbar unter: [https://www.krebshilfe.de/infomaterial/Blaue\\_Ratgeber/Prostatakrebs\\_BlaueRatgeber\\_DeutscheKrebshilfe.pdf](https://www.krebshilfe.de/infomaterial/Blaue_Ratgeber/Prostatakrebs_BlaueRatgeber_DeutscheKrebshilfe.pdf).
  22. Venderbos LDF, Deschamps A, Dowling J, Carl EG, Remmers S, van Poppel H, et al. *Europa Uomo Patient Reported Outcome Study (EUPROMS): Descriptive Statistics of a Prostate Cancer Survey from Patients for Patients.* European urology focus. 2021;7(5):987-994.
  23. Bonomi M, Cerchiaro E, Villa E, Setti LR, Gianoncelli L, Micheli E, et al. *Bone Metastases in Prostate Cancer.* Clinical Applications of Nuclear Medicine Targeted Therapy 2018. p. 323-343.
  24. McGregor B, Zhang L, Gray KP, Shaw G, Evan C, Francini E, et al. *Bone targeted therapy and skeletal related events in the era of enzalutamide and abiraterone acetate for castration resistant prostate cancer with bone metastases.* Prostate Cancer Prostatic Dis. 2021;24(2):341-348.
  25. Halabi S, Kelly WK, Ma H, Zhou H, Solomon NC, Fizazi K, et al. *Meta-Analysis Evaluating the Impact of Site of Metastasis on Overall Survival in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer.* J Clin Oncol. 2016;34(14):1652-1659.
  26. Flaig T, Mehra M, Potluri R, Ng Y, Todd M, Higano C. *Real World Data Analysis of Incident Metastatic (MI) Prostate Cancer (Pc) Patients (Pts): Us Claims Database Analysis.* Annals of Oncology. 2014;25.
  27. Eaton CL, Coleman RE. *Pathophysiology of bone metastases from prostate cancer and the role of bisphosphonates in treatment.* Cancer Treatment Reviews. 2003;29(3):189-198.

28. Hadaschik B, Hellmis E. *[Treatment of nonmetastatic CRPC : Androgen receptor inhibition as new treatment standard in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer with high risk of metastasis]*. Urologe A. 2021;60(6):753-759.
29. Brunckhorst O, Hashemi S, Martin A, George G, Van Hemelrijck M, Dasgupta P, et al. *Depression, anxiety, and suicidality in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies*. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2021;24(2):281-289.
30. Sharpley CF, Christie DRH, Bitsika V. *Depression and prostate cancer: implications for urologists and oncologists*. Nat Rev Urol. 2020;17(10):571-585.
31. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. *Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol. 2020;31(9):1119-1134.
32. Merseburger AS, Alcaraz A, von Klot CA. *Androgen deprivation therapy as backbone therapy in the management of prostate cancer*. Onco Targets Ther. 2016;9:7263-7274.
33. Lowrance WT, Breau RH, Chou R, Chapin BF, Crispino T, Dreicer R, et al. *Advanced Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline PART I*. J Urol. 2021;205(1):14-21.
34. Lowrance WT, Breau RH, Chou R, Chapin BF, Crispino T, Dreicer R, et al. *Advanced Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline PART II*. J Urol. 2021;205(1):22-29.
35. Hupe MC, Muller M, Struck JP, Wiessmeyer JR, Ozimek T, Steuber T, et al. *[Osteoprotection in the management of metastatic prostate cancer: real-world data from Germany and decision guidance]*. Aktuelle Urol. 2022;53(1):43-53.
36. Karantanos T, Evans CP, Tombal B, Thompson TC, Montironi R, Isaacs WB. *Understanding the mechanisms of androgen deprivation resistance in prostate cancer at the molecular level*. Eur Urol. 2015;67(3):470-479.
37. Rao A, Moka N, Hamstra DA, Ryan CJ. *Co-Inhibition of Androgen Receptor and PARP as a Novel Treatment Paradigm in Prostate Cancer-Where Are We Now?* Cancers (Basel). 2022;14(3).
38. Gravanis I, Lopez AS, Hemmings RJ, Jimenez JC, Garcia-Carbonero R, Gallego IG, et al. *The European medicines agency review of abiraterone for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer in adult men after docetaxel chemotherapy and in chemotherapy-naïve disease: summary of the scientific assessment of the committee for medicinal products for human use*. Oncologist. 2013;18(9):1032-1042.
39. Rodriguez-Vida A, Galazi M, Rudman S, Chowdhury S, Sternberg CN. *Enzalutamide for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer*. Drug Des Devel Ther. 2015;9:3325-3339.
40. 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.
41. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. *Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy*. N Engl J Med. 2012;367(13):1187-1197.
42. Armstrong AJ, Lin P, Tombal B, Saad F, Higano CS, Joshua AM, et al. *Five-year Survival Prediction and Safety Outcomes with Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer from the PREVAIL Trial*. Eur Urol. 2020;78(3):347-357.
43. Sartor O, de Bono JS. *Metastatic Prostate Cancer*. N Engl J Med. 2018;378(7):645-657.



44. EMA. *European Medicines Agency. Assessment report Lynparza. International non-proprietary name: olaparib.* 2020 [abgerufen am: 31.10.2023]. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-ii-0036-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-ii-0036-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
45. Chi K, Hotte SJ, Joshua AM, North S, Wyatt AW, Collins LL, et al. *Treatment of mCRPC in the AR-axis-targeted therapy-resistant state.* *Ann Oncol.* 2015;26(10):2044-2056.
46. Flaig TW, Potluri RC, Ng Y, Todd MB, Mehra M. *Treatment evolution for metastatic castration-resistant prostate cancer with recent introduction of novel agents: retrospective analysis of real-world data.* *Cancer Med.* 2016;5(2):182-191.
47. Leith A, Kim J, Ribbands A, Clayton E, Yang L, Ghate SR. *Real-World Treatment Patterns in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Across Europe (France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom) and Japan.* *Adv Ther.* 2022;39(5):2236-2255.
48. Chowdhury S, Bjartell A, Lumen N, Maroto P, Paiss T, Gomez-Veiga F, et al. *Real-World Outcomes in First-Line Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: The Prostate Cancer Registry.* *Target Oncol.* 2020;15(3):301-315.
49. Galli L, Chiuri VE, Di Lorenzo G, Pisconti S, Rossetti S, Sirotova Z, et al. *First-line treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: the real-world Italian cohort of the Prostate Cancer Registry.* *Tumori.* 2022:3008916221079662.
50. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Olaparib (D-900).* 2023 [abgerufen am: 05.07.2023]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-917/2023-05-22\\_Wortprotokoll\\_Olaparib\\_D-900.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-917/2023-05-22_Wortprotokoll_Olaparib_D-900.pdf).
51. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, kastrationsresistent, Chemotherapie nicht klinisch indiziert, Kombination mit Abirateron und/oder Prednison) Vom 6. Juli 2023.* 2023 [abgerufen am: 23.10.2023]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6073/2023-07-06\\_AM-RL-XII\\_Olaparib\\_D-900.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6073/2023-07-06_AM-RL-XII_Olaparib_D-900.pdf).
52. 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).
53. AstraZeneca GmbH. *Fachinformation Lynparza® 100 mg / 150 mg Filmtabletten.* Stand: August 2023. 2023.
54. Canadian Cancer Society. *Canadian Cancer Statistics 2021.* Toronto: 2021 [abgerufen am: 31.10.2023]. Verfügbar unter: <https://cdn.cancer.ca/-/media/files/research/cancer-statistics/2021-statistics/2021-pdf-en-final.pdf>.
55. Siegel DA, O’Neil ME, Richards TB, Dowling NF, Weir HK. *Prostate Cancer Incidence and Survival, by Stage and Race/Ethnicity — United States, 2001–2017.* Centers for Disease Control and Prevention. 2020;69(41).
56. Cancer Care Alberta. *Advanced/Metastatic Prostate Cancer. Clinical Practice Guideline GU-010 – Version 5.* 2023 [abgerufen am: 23.10.2023]. Verfügbar unter: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gu010-met-prostate.pdf>.

57. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-249.
58. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. *Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review*. Int J Clin Pract. 2011;65(11):1180-1192.
59. Shore ND, Laliberte F, Ionescu-Ittu R, Yang L, Mahendran M, Lejeune D, et al. *Real-World Treatment Patterns and Overall Survival of Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer in the US Prior to PARP Inhibitors*. Adv Ther. 2021;38(8):4520-4540.
60. Isaacsson Velho P, Qazi F, Hassan S, Carducci MA, Denmeade SR, Markowski MC, et al. *Efficacy of Radium-223 in Bone-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer with and Without Homologous Repair Gene Defects*. Eur Urol. 2019;76(2):170-176.
61. Abida W, Armenia J, Gopalan A, Brennan R, Walsh M, Barron D, et al. *Prospective Genomic Profiling of Prostate Cancer Across Disease States Reveals Germline and Somatic Alterations That May Affect Clinical Decision Making*. JCO Precis Oncol. 2017;2017.
62. de Bono JS, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu SK, Mehra N, et al. *Central, prospective detection of homologous recombination repair gene mutations (HRRm) in tumour tissue from >4000 men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) screened for the PROfound study*. Annals of Oncology. 2019;30:v328-v329.
63. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, Schultz N, Lonigro RJ, Mosquera JM, et al. *Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer*. Cell. 2015;161(5):1215-1228.
64. Dhawan M, Ryan CJ, Ashworth A. *DNA Repair Deficiency Is Common in Advanced Prostate Cancer: New Therapeutic Opportunities*. Oncologist. 2016;21(8):940-945.
65. Mateo J, Boysen G, Barbieri CE, Bryant HE, Castro E, Nelson PS, et al. *DNA Repair in Prostate Cancer: Biology and Clinical Implications*. Eur Urol. 2017;71(3):417-425.
66. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. *Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*. N Engl J Med. 2020;382(22):2091-2102.
67. Cetin B, Wabl CA, Gumusay O. *Should one use the combination of abiraterone and poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors as first-line therapy for all patients with metastatic castration-resistant prostate cancer?* 2023;18(39):4235-4238.
68. Castro E, Goh C, Olmos D, Saunders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, et al. *Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer*. J Clin Oncol. 2013;31(14):1748-1757.
69. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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) Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, kastrationsresistent, Chemotherapie nicht klinisch indiziert, Kombination mit Abirateron und/oder Prednison) vom 6. Juli 2023*. 2023 [abgerufen am: 23.09.2023]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9616/2023-07-06\\_AM-RL-XII\\_Olaparib\\_D-900\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9616/2023-07-06_AM-RL-XII_Olaparib_D-900_TrG.pdf).
70. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline®) Prostate Cancer. Version 3.2023*. 2023 [abgerufen am: 05.10.2023]. Verfügbar unter: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf).

71. EMA. *European Medicines Agency. Rapporteurs Day 150 Joint CHMP and PRAC response assessment report. EMEA/H/C/005932 for Niraparib/abiraterone acetate Fixed-dose Combination. CJNJ-67652000 (niraparib/abiraterone acetate fixed-dose combination tablet) plus prednisone/prednisolone.* 2023.
72. EMA. *European Medicines Agency. List of Outstanding Issues EMEA/H/C/005932 for Niraparib/abiraterone acetate Fixed-dose Combination. CJNJ-67652000 (niraparib/abiraterone acetate fixed-dose combination tablet) plus prednisone/prednisolone.* 2023.
73. EMA. *European Medicines Agency. Assessment report Lynparza. International non-proprietary name: olaparib.* 2022 [abgerufen am: 05.07.2023]. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-ii-0053-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-ii-0053-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
74. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Darolutamid (D-928).* 2023 [abgerufen am: 22.09.2023]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-934/2023-08-07\\_Wortprotokoll\\_Darolutamid\\_D-928.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-934/2023-08-07_Wortprotokoll_Darolutamid_D-928.pdf).
75. Fukuta F, Kitamura H, Yanase M, Taguchi K, Takahashi A, Kunishima Y, et al. *Efficacy and safety of docetaxel and prednisolone for castration-resistant prostate cancer: a multi-institutional retrospective study in Japan.* Japanese Journal of Clinical Oncology. 2015;45(7):682-687.
76. Cheng KKF, Lee DTF. *Effects of pain, fatigue, insomnia, and mood disturbance on functional status and quality of life of elderly patients with cancer.* Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2011;78(2):127-137.
77. Casey RG, Corcoran NM, Goldenberg SL. *Quality of life issues in men undergoing androgen deprivation therapy: a review.* Asian J Androl. 2012;14(2):226-231.
78. Singer EA, Srinivasan R. *Intravenous therapies for castration-resistant prostate cancer: Toxicities and adverse events.* Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. 2012;30(4, Supplement):S15-S19.
79. Halabi S, Lin CY, Kelly WK, Fizazi KS, Moul JW, Kaplan EB, et al. *Updated prognostic model for predicting overall survival in first-line chemotherapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer.* J Clin Oncol. 2014;32(7):671-677.
80. Lun DX, Chen NW, Feng JT, Yang XG, Xu ZW, Li F, et al. *Visceral Metastasis: A Prognostic Factor of Survival in Patients with Spinal Metastases.* Orthop Surg. 2020;12(2):552-560.
81. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA hier: Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecán (D-905).* 2023 [abgerufen am: 05.07.2023]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-922/2023-06-05\\_Wortprotokoll\\_Trastuzumab-Deruxtecán\\_D\\_905.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-922/2023-06-05_Wortprotokoll_Trastuzumab-Deruxtecán_D_905.pdf).
82. Awang ZH, Essler M, Ahmadzadehfar H. *Radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: current approaches.* Radiat Oncol. 2018;13(1):98.
83. Armstrong AJ, Tannock IF, de Wit R, George DJ, Eisenberger M, Halabi S. *The development of risk groups in men with metastatic castration-resistant prostate cancer based on risk factors for PSA decline and survival.* Eur J Cancer. 2010;46(3):517-525.
84. Lin TT, Chen YH, Wu YP, Chen SZ, Li XD, Lin YZ, et al. *Risk factors for progression to castration-resistant prostate cancer in metastatic prostate cancer patients.* J Cancer. 2019;10(22):5608-5613.

85. Albala DM. *Imaging and treatment recommendations in patients with castrate-resistant prostate cancer*. Rev Urol. 2017;19(3):200-202.
86. Armstrong AJ, Garrett-Mayer ES, Yang Y-CO, de Wit R, Tannock IF, Eisenberger M. *A Contemporary Prognostic Nomogram for Men with Hormone-Refractory Metastatic Prostate Cancer: A TAX327 Study Analysis*. Clinical Cancer Research. 2007;13(21):6396-6403.
87. Davis MP. *Drug management of visceral pain: concepts from basic research*. Pain Res Treat. 2012;2012:265605.
88. Caraceni A, Portenoy RK. *An international survey of cancer pain characteristics and syndromes*. PAIN. 1999;82(3):263-274.
89. Westhoff PG, de Graeff A, Monninkhof EM, Pomp J, van Vulpen M, Leer JW, et al. *Quality of Life in Relation to Pain Response to Radiation Therapy for Painful Bone Metastases*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;93(3):694-701.
90. Scher HI, Solo K, Valant J, Todd MB, Mehra M. *Prevalence of Prostate Cancer Clinical States and Mortality in the United States: Estimates Using a Dynamic Progression Model*. PLoS One. 2015;10(10):e0139440.
91. Francini E, Gray KP, Shaw GK, Evan CP, Hamid AA, Perry CE, et al. *Impact of new systemic therapies on overall survival of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in a hospital-based registry*. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2019;22(3):420-427.
92. Thurin NH, Rouyer M, Jove J, Gross-Goupil M, Haaser T, Rebillard X, et al. *Abiraterone acetate versus docetaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer: a cohort study within the French nationwide claims database*. Expert Rev Clin Pharmacol. 2022;15(9):1139-1145.
93. George DJ, Sartor O, Miller K, Saad F, Tombal B, Kalinovsky J, et al. *Treatment Patterns and Outcomes in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer in a Real-world Clinical Practice Setting in the United States*. Clin Genitourin Cancer. 2020;18(4):284-294.
94. Huang J, Lin B, Li B. *Anti-Androgen Receptor Therapies in Prostate Cancer: A Brief Update and Perspective*. Front Oncol. 2022;12:865350.
95. von Amsberg G. *Das metastasierte Prostatakarzinom - trotz aller Fortschritte eine Herausforderung*. Kompass Onkologie. 2018;5(3):146-147.
96. Tazi H, Manunta A, Rodriguez A, Patard JJ, Lobel B, Guille F. *Spinal cord compression in metastatic prostate cancer*. Eur Urol. 2003;44(5):527-532.
97. Lawton AJ, Lee KA, Cheville AL, Ferrone ML, Rades D, Balboni TA, et al. *Assessment and Management of Patients With Metastatic Spinal Cord Compression: A Multidisciplinary Review*. J Clin Oncol. 2019;37(1):61-71.
98. Howard LE, De Hoedt AM, Aronson WJ, Kane CJ, Amling CL, Cooperberg MR, et al. *Do skeletal-related events predict overall survival in men with metastatic castration-resistant prostate cancer?* Prostate Cancer Prostatic Dis. 2016;19(4):380-384.
99. Wang J. *Characterization of metastatic spinal cord compression from prostate cancer*. Journal of Clinical Oncology. 2020;38(6\_suppl):248-248.
100. Lin SR, Mokgautsi N, Liu YN. *Ras and Wnt Interaction Contribute in Prostate Cancer Bone Metastasis*. Molecules. 2020;25(10).
101. Nieder C, Haukland E, Pawinski A, Dalhaug A. *Anaemia and thrombocytopenia in patients with prostate cancer and bone metastases*. BMC Cancer. 2010;10:284.

102. Quiroz-Munoz M, Izadmehr S, Arumugam D, Wong B, Kirschenbaum A, Levine AC. *Mechanisms of Osteoblastic Bone Metastasis in Prostate Cancer: Role of Prostatic Acid Phosphatase*. J Endocr Soc. 2019;3(3):655-664.
103. Deimling GT, Albitz C, Monnin K, Renzhofer Pappada HT, Nalepa E, Boehm ML, et al. *Personality and psychological distress among older adult, long-term cancer survivors*. J Psychosoc Oncol. 2017;35(1):17-31.
104. Bayerische Krebsgesellschaft. *Patientenratgeber Prostatakrebs*. 2014 [abgerufen am: 23.10.2023]. Verfügbar unter: [https://www.bayerische-krebsgesellschaft.de/uploads/tx\\_ttproducts/datasheet/PB-Prostata-Bayern-2014.pdf](https://www.bayerische-krebsgesellschaft.de/uploads/tx_ttproducts/datasheet/PB-Prostata-Bayern-2014.pdf).
105. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-448 Niraparib/Abirateronacetat (Fixdosiskombination; FDC) zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (Datum: 06.04.2022)*. 2022.
106. Inselspital. *Präzisionsmedizin: Verbesserte Prognosestellung bei Prostatakrebs*. 2021 [abgerufen am: 23.10.2023]. Verfügbar unter: <http://www.radiologie.insel.ch/de/aktuelles/details/news/praezisionsmedizin-verbesserte-prognosestellung-bei-prostatakrebs>.
107. Deutsche Krebsgesellschaft. *Biomarker: Basis für die personalisierte Krebsmedizin*. 2022 [abgerufen am: 23.10.2023]. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/basis-informationen-krebs-allgemeine-informationen/biomarker-basis-fuer-die-person.html>.
108. McCabe N, Turner NC, Lord CJ, Kluzek K, Bialkowska A, Swift S, et al. *Deficiency in the repair of DNA damage by homologous recombination and sensitivity to poly(ADP-ribose) polymerase inhibition*. Cancer Res. 2006;66(16):8109-8115.
109. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, Miranda S, Mossop H, Perez-Lopez R, et al. *DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer*. N Engl J Med. 2015;373(18):1697-1708.
110. Abida W, Campbell D, Patnaik A, Shapiro JD, Sautois B, Vogelzang NJ, et al. *Non-BRCA DNA Damage Repair Gene Alterations and Response to the PARP Inhibitor Rucaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Analysis From the Phase II TRITON2 Study*. Clin Cancer Res. 2020;26(11):2487-2496.
111. Annala M, Struss WJ, Warner EW, Beja K, Vandekerkhove G, Wong A, et al. *Treatment Outcomes and Tumor Loss of Heterozygosity in Germline DNA Repair-deficient Prostate Cancer*. Eur Urol. 2017;72(1):34-42.
112. Annala M, Vandekerkhove G, Khalaf D, Taavitsainen S, Beja K, Warner EW, et al. *Circulating Tumor DNA Genomics Correlate with Resistance to Abiraterone and Enzalutamide in Prostate Cancer*. Cancer Discov. 2018;8(4):444-457.
113. Liu JM, Lin CC, Liu KL, Lin CF, Chen BY, Chen TH, et al. *Second-line Hormonal Therapy for the Management of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: a Real-World Data Study Using a Claims Database*. Sci Rep. 2020;10(1):4240.
114. Wallis CJ, Klaassen Z. *What is Changing in Advanced Prostate Cancer?* EVERYDAY UROLOGY - ONCOLOGY INSIGHTS. 2020;5(2).
115. Goldberg H. *Beyond First-line Treatment of Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer*. 2019 [abgerufen am: 23.10.2023]. Verfügbar unter: <https://www.urotoday.com/library-resources/mcrpc-treatment/114592-beyond-first-line-treatment-of-metastatic-castrate-resistant-prostate-cancer.html>.
116. vfa. *Die forschenden Pharma-Unternehmen. In Deutschland zugelassene Arzneimittel für die Personalisierte Medizin*. 2023 [abgerufen am: 23.10.2023]. Verfügbar unter:

- <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-arzneimitteln/individualisierte-medizin.html>.
117. Janssen Pharmaceutica NV. *Reporting interval Clinical Study Report [Outcomes of first line mCRPC Patients with BRCA1/2 and Other HRR Alterations]. A Database Analysis of Treatment Patterns and Outcomes in Patients With Prostate Cancer With or Without Germline or Somatic Homologous Recombination Repair Mutations. CAPTURE. PCSONC003752. CAPTURE first line mCRPC Report. 2023.*
118. Ashworth A. *A synthetic lethal therapeutic approach: poly(ADP) ribose polymerase inhibitors for the treatment of cancers deficient in DNA double-strand break repair.* J Clin Oncol. 2008;26(22):3785-3790.
119. Saad F, Efstathiou E, Attard G, Flaig TW, Franke F, Goodman OB, et al. *Apalutamide plus abiraterone acetate and prednisone versus placebo plus abiraterone and prednisone in metastatic, castration-resistant prostate cancer (ACIS): a randomised, placebo-controlled, double-blind, multinational, phase 3 study.* The Lancet Oncology. 2021;22(11):1541-1559.
120. Estébanez-Perpiñá E, Bevan CL, McEwan IJ. *Eighty Years of Targeting Androgen Receptor Activity in Prostate Cancer: The Fight Goes on.* Cancers (Basel). 2021;13(3):509.
121. Schiewer MJ, Goodwin JF, Han S, Brenner JC, Augello MA, Dean JL, et al. *Dual roles of PARP-1 promote cancer growth and progression.* Cancer Discov. 2012;2(12):1134-1149.
122. Asim M, Tarish F, Zecchini HI, Sanjiv K, Gelali E, Massie CE, et al. *Synthetic lethality between androgen receptor signalling and the PARP pathway in prostate cancer.* Nat Commun. 2017;8(1):374.
123. Li L, Karanika S, Yang G, Wang J, Park S, Broom BM, et al. *Androgen receptor inhibitor-induced "BRCAness" and PARP inhibition are synthetically lethal for castration-resistant prostate cancer.* Sci Signal. 2017;10(480).
124. ZfKD. *Zentrum für Krebsregisterdaten. Vollzähligkeitsschätzung.* 2019 [abgerufen am: 23.10.2023]. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Methoden/Vollzaehligkeitsschaetzung/vollzaehligkeitsschaetzung\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Methoden/Vollzaehligkeitsschaetzung/vollzaehligkeitsschaetzung_node.html).
125. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1075. Olaparib (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.* 2021 [abgerufen am: 23.10.2023]. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/a20-106\\_olaparib\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a20-106_olaparib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
126. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Apalutamid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung).* 2020 [abgerufen am: 05.10.2023]. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/a20-36\\_apalutamid\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf?rev=184482](https://www.iqwig.de/download/a20-36_apalutamid_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf?rev=184482).
127. RKI. *Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe.* 2020 [abgerufen am: 30.10.2023]. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/ki\\_d\\_2019/krebs\\_in\\_deutschland\\_2019.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?blob=publicationFile).
128. Statistisches Bundesamt. *15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung - Deutschland. Berichtszeitraum 2021-2070.* 2022 [abgerufen am: 23.10.2023]. Verfügbar unter: <https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fwww.destatis.d>

- e%2FDE%2FThemen%2FGesellschaft-Umwelt%2FBevoelkerung%2FBevoelkerungsvorausberechnung%2FPublikationen%2FDownloads-Vorausberechnung%2Fstatistischer-bericht-bvb-deutschland-2070-5124202219005.xlsx%3F\_blob%3DpublicationFile&wdOrigin=BROWSELINK.
129. ZfKD. *Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage zur Inzidenz, Rohe Rate. Diagnose: Prostata (C61). Jahre: 2011 – 2019.* 2022 [abgerufen am: 23.10.2023]. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe2\\_form.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html).
130. ZfKD. *Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage zur Inzidenz, Fallzahlen. Diagnose: Prostata (C61). Jahre: 2011 – 2019.* 2022 [abgerufen am: 23.10.2023]. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html).
131. Janssen-Cilag GmbH. *Herleitung der Zielpopulation für Niraparib/Abirateronacetat.* 2023.
132. Statistisches Bundesamt. *Varianten der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung.* 2019 [abgerufen am: 23.10.2023]. Verfügbar unter: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Tabellen/variantenuebersicht.pdf?\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Tabellen/variantenuebersicht.pdf?_blob=publicationFile).
133. ZfKD. *Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage zur Prävalenz, Fallzahlen. Diagnose: Prostata (C61). Jahre: 2011 – 2019.* 2022 [abgerufen am: 23.10.2023]. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe2\\_form.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html).
134. ZfKD. *Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage zur Prävalenz, Rohe Rate. Diagnose Prostata (C61). Jahre: 2011 – 2019.* 2022 [abgerufen am: 23.10.2023]. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe2\\_form.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html).
135. DOCXCELLENCE GmbH. *UroCloud Informationen.* 2020 [abgerufen am: 23.10.2023]. Verfügbar unter: <https://www.urocloud.de/>.
136. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. 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: 23.10.2023]. 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).
137. DOCXCELLENCE GmbH. *Epidemiologische Kennzahlen von ausgewählten Patienten mit Prostatakarzinom. Datenbestand: 30.04.2022. Auswertung vom 10.2023.* 2023.
138. Statistisches Bundesamt. *Bevölkerung im 2. Quartal 2023 gestiegen.* 2023 [abgerufen am: 23.10.2023]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/aktuell-quartale.html>.
139. BMG. *Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand – Monatswerte Januar – Dezember 2022.* 2023 [abgerufen am: 27.06.2023]. Verfügbar unter:

[https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/Januar\\_bis\\_Dezember\\_2022\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Januar_bis_Dezember_2022_bf.pdf).

140. Accord Healthcare Limited. *Fachinformation Docetaxel Accord 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml, 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*. Stand: Oktober 2020. 2020.
141. Astellas Pharma Europe B. V. *Fachinformation Xtandi™ 40 mg/80 mg Filmtabletten*. Stand: Mai 2022. 2022.
142. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation Erleada® 60 mg Filmtabletten*. Stand: August 2023. 2023.
143. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation ZYTIGA® 500 mg Filmtabletten*. Stand: Juni 2022. 2022.
144. Bayer Vital GmbH. *Fachinformation Xofigo® 1100 kBq/ml Injektionslösung*. Stand: September 2023. 2023.
145. Bayer AG. *Fachinformation NUBEQA® 300 mg Filmtabletten*. Stand: Februar 2023. 2023.
146. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. *Fachinformation TAXOTERE® 20 mg/1 ml, TAXOTERE® 80 mg/4 ml, TAXOTERE® 160 mg/8 ml*. Stand: Dezember 2022. 2022.
147. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. *Fachinformation Zejula 100 mg Hartkapseln*. Stand: Mai 2023. 2023.



### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Niraparib/AAP	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	Niraparib/AAP: Kontinuierlich, 1 × täglich 2 Tbl. à 100 mg Niraparib/ 500 mg Abirateron	365	1
		Prednison (z. B. Decortin® 20 mg): Kontinuierlich, 1 × täglich eine halbe Tbl. à 20 mg	365	1
		Prednisolon (z. B. Decortin H® 20 mg): Kontinuierlich, 1 × täglich eine halbe Tbl. à 20 mg	Kontinuierliche Behandlung (365 Tage/Jahr)	1 Tag/ Behandlung
<b>Unter Beibehaltung der ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten und Orchiektomie)</b>				
Triptorelin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	22,5 mg als intramuskuläre Einzelinjektion alle 24 Wochen	2	1
Goserelin		10,8 mg als subkutane Injektion alle 12 Wochen	4	1
Leuprorelin		11,25 mg als subkutane Injektion alle 12 Wochen	4	1
Buserelin		9,45 mg als subkutane Injektion alle 12 Wochen	4	1
Degarelix		240 mg Anfangsdosis als subkutane Injektion gefolgt von 80 mg Erhaltungsdosis als subkutane Injektion im monatlichen Abstand	12	1
Orchiektomie		Einmaliger stationärer Eingriff	1	3,6

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Olaparib	Erwachsene Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	Kontinuierlich, 2 × täglich 2 Tbl. à 150 mg	365	1
AAP	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	Abirateron: Kontinuierlich, 1 × täglich 2 Tbl. à 500 mg	365	1
		Prednison (z. B. Decortin® 20 mg): Kontinuierlich, 1 × täglich eine halbe Tbl. à 20 mg	365	1
		Prednisolon (z. B. Decortin H® 20 mg): Kontinuierlich, 1 × täglich eine halbe Tbl. à 20 mg	365	1
Enzalutamid	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	Kontinuierlich, 1 × täglich 4 Tbl. à 40 mg	365	1
Best-Supportive-Care (BSC)	patientenindividuell	patientenindividuell	patientenindividuell	patientenindividuell
<b>Unter Beibehaltung der ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten und subkapsuläre Orchiektomie)</b>				
Triptorelin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei	22,5 mg als intramuskuläre Einzelinjektion alle 24 Wochen	2	1
Goserelin		10,8 mg als subkutane Injektion alle 12 Wochen	4	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Leuprorelin	denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	11,25 mg als subkutane Injektion alle 12 Wochen	4	1
Buserelin		9,45 mg als subkutane Injektion alle 12 Wochen	4	1
Degarelix		240 mg Anfangsdosis als subkutane Injektion gefolgt von 80 mg Erhaltungsdosis als subkutane Injektion im monatlichen Abstand	12	1
Subkapsuläre Orchiektomie		Einmaliger stationärer Eingriff	1	3,6
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon,  ADT: Androgendeprivationstherapie, BRCA1/2: BReast Cancer Gene 1/2, BSC: Best-Supportive-Care;  bzw.: beziehungsweise, GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), mg: Milligramm, z. B.: zum Beispiel  Quellen:(1-9)</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die in Tabelle 3-14 aufgeführten Angaben zu Behandlungsmodi und Behandlungstagen der zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapien basieren auf den Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe.

Die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Niraparib/AAP sowie der betrachteten zweckmäßigen Vergleichstherapien sollten bis zum Auftreten eines Progresses oder inakzeptabler Toxizität fortgeführt werden. In den Fachinformationen ist keine maximale Therapiedauer angegeben, weshalb für die Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen wird, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann.

**Zu bewertendes Arzneimittel:**

**Niraparib/AAP (Akeega®) in Kombination mit Prednison oder Prednisolon** wird gemäß Fachinformation täglich in einer Dosis 200 mg Niraparib/1.000 mg Abirateron verabreicht (2 100 mg Tbl. Niraparib/2 500 mg Tbl. Abirateron). Die Therapie mit Niraparib/AAP erfolgt kontinuierlich bis zum Erkrankungsprogress oder bis zum Auftreten von Nebenwirkungen, die das Absetzen von Abirateron erfordern (9).

Abirateron ist in Kombination mit niedrig dosiertem Prednison oder Prednisolon einzunehmen. Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg täglich (9).

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:*****Abirateron + Prednison oder Prednisolon***

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Abirateron-Dosis 1.000 mg (zwei 500 mg Tbl.) als tägliche Einmalgabe. Beim mCRPC wird Abirateron mit 10 mg Prednison oder Prednisolon täglich angewendet (1).

***Enzalutamid***

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Enzalutamid-Dosis 160 mg (vier 40 mg Filmtabletten oder zwei 80 mg Filmtabletten) oral als tägliche Einmalgabe (2). Für Enzalutamid-Filmtabletten in der Wirkstärke von 80 mg liegt allerdings kein Eintrag in der Lauer-Taxe vor. Aus diesem Grund wird für die Kostenrechnung nur die Filmtablette in der Wirkstärke von 40 mg berücksichtigt.

***Olaparib***

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Olaparib-Dosis 600 mg (2 × zwei 150 mg Filmtabletten) oral als tägliche Einmalgabe (2, 10).

***Best-Supportive-Care (BSC)***

Als BSC wird eine Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Aufgrund der vielfältigen und nicht abschließenden Auswahl der jeweiligen Therapieoptionen, wird auf eine pauschalisierende Quantifizierung der Behandlungsmodi im Folgenden verzichtet.

**Konventionelle Androgendeprivationstherapie (ADT)**

Die konventionelle ADT wird begleitend zur Verabreichung des zu bewertenden Arzneimittels oder der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) fortgesetzt: Eine medikamentöse Kastration mit einem GnRH-Analoga soll während der Behandlung mit Nira/AAP von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden (9). Als GnRH-Analoga kommen für das bewertende Arzneimittel und die zVT folgende in Betracht: Triptorelin, Goserelin, Leuprorelin und Buserelin und Degarelix (11).

Für die Therapie mit GnRH-Agonisten sind unterschiedliche Behandlungsmodalitäten möglich, bei denen das Arzneimittel in Zeitabständen von einem, 3 oder 6 Monaten als Depot unterschiedlicher Wirkstärke verabreicht wird. Für die Darstellung in Abschnitt 3.3 wurde die wirtschaftlichste Behandlungsmodalität basierend auf dem Preis pro Einheit in den entsprechenden Packungsgrößen berücksichtigt. Im Versorgungsalltag sind somit Abweichungen von den hier dargestellten Behandlungsmodalitäten, Verbrauch und Jahrestherapiekosten möglich, sofern der behandelnde Arzt eine abweichende Behandlungsmodalität für den Patienten als geeigneter erachtet.

### ***GnRH-Agonisten***

#### *Triptorelin*

Gemäß Fachinformation beträgt die Triptorelin-Dosis 22,5 mg, die alle 6 Monate (24 Wochen) als intramuskuläre Einzelinjektion angewendet wird. Bei nicht chirurgisch kastrierten Patienten mit mCRPC sollte die Behandlung mit GnRH-Agonisten fortgeführt werden (7).

#### *Goserelin*

Gemäß Fachinformation beträgt die Goserelin-Dosis 10,8 mg, die alle 3 Monate (12 Wochen) subkutan unter die Bauchhaut injiziert wird (6).

#### *Leuprorelin*

Gemäß Fachinformation beträgt die Leuprorelin-Dosis 11,25 mg, die alle 3 Monate (12 Wochen) subkutan unter die Bauchhaut injiziert wird. Die Behandlung der Patienten mit einem GnRH-Agonisten kann auch nach Erreichen einer Kastrationsresistenz fortgeführt werden (8).

#### *Buserelin*

Gemäß Fachinformation beträgt die Buserelin-Dosis 9,45 mg, die alle 3 Monate (12 Wochen) subkutan unter die Bauchhaut injiziert wird (4).

### ***GnRH-Antagonisten***

#### *Degarelix*

Gemäß Fachinformation wird eine Anfangsdosis von 240 mg nacheinander in 2 subkutanen Injektionen von je 120 mg gegeben. Darauf folgt eine monatliche Erhaltungsdosis von 80 mg, die als subkutane Injektion verabreicht wird (5).

### ***Nicht medikamentöse Verfahren / chirurgisches Verfahren***

#### *Subkapsuläre Orchiektomie*

Eine Alternative zur medikamentösen Kastration besteht im Hormonentzug durch chirurgische Kastration. Die operative ADT erfolgt dabei durch Entfernung der Hoden. Als subkapsuläre Orchiektomie wird dabei das überwiegend eingesetzte operative Verfahren bezeichnet, bei dem das hormonproduzierende Keimgewebe entfernt wird und Nebenhoden und Hodenhüllen erhalten bleiben. Die stationär erbrachte Leistung wird dabei mit dem Operationen- und

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Prozedurenschlüssel (OPS)-Code 5-622.x kodiert (12). Die subkapsuläre Orchiektomie bei Patienten mit Prostatakarzinom wird über die Grundpauschale M04B des G-DRG-Systems (G-DRG: German Diagnosis Related Groups) durch die Klinik abgerechnet (13). Die mittlere Verweildauer beträgt für diese Grundpauschale 3,6 Tage (14).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-14). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Niraparib/AAP	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	Niraparib/AAP: Kontinuierlich, 1 × täglich 2 Tbl. à 100 mg Niraparib/ 500 mg Abirateron	365
		Prednison (z. B. Decortin 20 mg <sup>®</sup> ): Kontinuierlich, 1 × täglich eine halbe 20 mg-Tbl.	365
		Prednisolon (z. B. Decortin H 20 mg <sup>®</sup> ): Kontinuierlich, 1 × täglich eine halbe 20 mg-Tbl.	365
<b>Unter Beibehaltung der ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten und subkapsuläre Orchiektomie)</b>			
Triptorelin (z. B. Pamorelin <sup>®</sup> LA)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	22,5 mg als intramuskuläre Einzelinjektion alle 24 Wochen	2
Goserelin (Zoladex <sup>®</sup> )		10,8 mg als subkutane Injektion alle 12 Wochen	4
Leuprorelin (z. B. Leuprolin-ratiopharm <sup>®</sup> )		11,25 mg als subkutane Injektion alle 12 Wochen	4

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Buserelin (Profact® Depot)		9,45 mg als subkutane Injektion alle 12 Wochen	4
Degarelix (Firmagon)		240 mg Anfangsdosis als subkutane Injektion gefolgt von 80 mg Erhaltungsdosis als subkutane Injektion im monatlichen Abstand	12
Subkapsuläre Orchiektomie		Einmaliger stationärer Eingriff	3,6
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Olarparib	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> - Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	300 mg (2 × täglich 2 Tbl. à 150 mg)	365
AAP	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> - Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	Abirateron: Kontinuierlich, 1 × täglich 2 Tbl. 500 mg-Tbl.	365
		Prednison (z. B. Decortin 20 mg®): Kontinuierlich, 1 × täglich eine halbe 20 mg-Tbl.	365
		Prednisolon (z. B. Decortin H 20 mg®): Kontinuierlich, 1 × täglich eine halbe 20 mg-Tbl.	365
Enzalutamid	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> - Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	Kontinuierlich, 1 × täglich vier 40 mg-Tbl.	365
BSC	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom	patientenindividuell	patientenindividuell



Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
	(mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> - Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist		
Unter Beibehaltung der ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten und subkapsuläre Orchiektomie)			
Triptorelin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> - Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	22,5 mg als intramuskuläre Einzelinjektion alle 24 Wochen	2
Goserelin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> - Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	10,8 mg als subkutane Injektion alle 12 Wochen	4
Leuprorelin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> - Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	11,25 mg als subkutane Injektion alle 12 Wochen	4
Buserelin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> - Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	9,45 mg als subkutane Injektion alle 12 Wochen	4
Degarelix	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> - Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	240 mg Anfangsdosis als subkutane Injektion gefolgt von 80 mg Erhaltungsdosis als subkutane Injektion im monatlichen Abstand	12
Subkapsuläre Orchiektomie	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom	Einmaliger stationärer Eingriff	3,6

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
	(mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist		
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, ADT: Androgendeprivationstherapie, <i>BRCA1/2</i>: BReast Cancer gene 1/2, BSC: Best-Supportive-Care, bzw.: beziehungsweise, GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), mg: Milligramm, z. B.: zum Beispiel</p> <p>Quellen:(1-10)</p>			

### **Best-Supportive-Care**

Die Behandlung mit einer BSC-Therapie erfolgt patientenindividuell unterschiedlich.

### **3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie**

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Niraparib/AAP	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem	Niraparib/AAP: 365	200/1.000 mg (1 × täglich 2 Tbl. à 100 mg)	73 g Niraparib(± 730 Tbl.) 365 g AAP (± 730 Tbl.)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist		Niraparib/ 500 mg Abirateron)	438 g beides ( $\cong$ 1.460 Tabletten)
		Prednison: 365	10 mg (1 $\times$ täglich eine halbe 20 mg Tbl.)	3,65 g ( $\cong$ 182,5 Tbl.)
		Prednisolon: 365	10 mg (1 $\times$ täglich eine halbe 20 mg Tbl.)	3,65 g ( $\cong$ 182,5 Tbl.)
Unter Beibehaltung der ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten und subkapsuläre Orchiectomie)				
Triptorelin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	2	22,5 mg (1 Flasche à 22,5 mg)	45 mg ( $\cong$ 2 Flaschen)
Goserelin		4	10,8 mg (1 Flasche à 10,8 mg)	43,2 mg ( $\cong$ 4 Flaschen)
Leuprorelin		4	11,25 mg (1 Flasche à 11,25 mg)	45 mg ( $\cong$ 4 Flaschen)
Buserelin		4	9,45 mg (1 Flasche à 9,45 mg)	37,8 mg ( $\cong$ 4 Flaschen)
Degarelix		Anfangsdosis: 1	240 mg (2 Flaschen à 120 mg)	240 mg ( $\cong$ 2 Flaschen)
		Erhaltungsdosis: 11	80 mg (1 $\times$ alle 4 Wochen 1 Flasche à 80 mg)	880 mg ( $\cong$ 11 Flaschen)
Subkapsuläre Orchiectomie		3,6	Nicht anwendbar	
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b><i>PDL1</i>-Inhibitor</b>				
Olaparib	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem	365	300 mg (2 $\times$ täglich 2 Tbl. à 150 mg)	219 g ( $\cong$ 1.460 Tbl.)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist			
<b>Neue hormonelle Substanzen</b>				
AAP	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	Abirateron: 365	1.000 mg (1 × täglich 2 Tbl. à 500 mg)	365 g (≙ 730 Tbl.)
		Prednison: 365	10 mg (1 × täglich 0,5 Tbl. à 20 mg)	3,650 g (≙ 182,5 Tbl.)
		Prednisolon: 365	10 mg (1 × täglich 0,5 Tbl. à 20 mg)	3,650 g (≙ 182,5 Tbl.)
Enzalutamid	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	365	160 mg (1 × täglich 4 Tbl. à 40 mg)	58,4 g (≙ 1.460 Tbl.)
<b>Patienten, für die keine weitere Therapie angezeigt ist</b>				
BSC	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	Patientenindividuell	Patientenindividuell	Patientenindividuell
Unter Beibehaltung der ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten und subkapsuläre Orchiektomie)				
Triptorelin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und	2	22,5 mg (1 Flasche à 22,5 mg)	45 mg (≙ 2 Flaschen)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>	<b>Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)</b>	<b>Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)</b>
	<i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist			
Goserelin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	4	10,8 mg (1 Flasche à 10,8 mg)	43,2 mg ( $\cong$ 4 Flaschen)
Leuprorelin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	4	11,25 mg (1 Flasche à 11,25 mg)	45 mg ( $\cong$ 4 Flaschen)
Buserelin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	4	9,45 mg (1 Flasche à 9,45 mg)	37,8 mg ( $\cong$ 4 Flaschen)
Degarelix	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	Anfangsdosis: 1	240 mg (2 Flaschen à 120 mg)	240 mg ( $\cong$ 2 Flaschen)
		Erhaltungsdosis: 11	80 mg (1 $\times$ alle 4 Wochen 1 Flasche à 80 mg)	880 mg ( $\cong$ 11 Flaschen)
Subkapsuläre Orchiektomie	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem	3,6	Nicht anwendbar	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist			
<p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, ADT: Androgendeprivationstherapie, BRCA1/2: BReast Cancer Gene, BSC: Best-Supportive-Care, bzw.: beziehungsweise, g: Gramm, GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), mg: Milligramm, PDL1: Programmed death-ligand 1</p> <p>Quellen: (1-9)</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Die Angaben zur Dosierung wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (1-9).

Für die Wirkstoffe der GnRH-Agonisten, des GnRH-Antagonisten sowie für Abirateron, Enzalutamid, Prednisolon und Prednison wurde angegeben, welche Darreichungsform und Wirkstärke unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten für die Behandlung in Frage kommt. Der Jahresdurchschnittsverbrauch der Wirkstoffe pro Patient wurde anhand der Fachinformation der wirtschaftlichsten Packung errechnet, indem die Anzahl der jährlichen Behandlungen mit der jeweils verabreichten Dosierung multipliziert wurde. Zur Kostenberechnung wurde nachfolgend die wirtschaftlichste Packung herangezogen.

*Angaben zu Jahresdurchschnittsverbrauch von Best-Supportive-Care:*

Auswahl der Behandlung, Behandlungsdauer und Verabreichung von BSC erfolgen patientenindividuell.

### 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die*

*Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Niraparib/AAP	Akeega® (Janssen-Cilag) 6.596,77 € (Packung mit 56 Tbl. à 100 mg Niraparib und 500 mg Abirateron)	5.954,57 [2,00 <sup>a</sup> : 640,20 <sup>b</sup> ]
Prednison	Decortin® (Merck Serono) 29,29 € <sup>c</sup> (Packung mit 100 Tbl. à 20 mg)	27,03 [2,00 <sup>a</sup> : 0,26 <sup>d</sup> ]
Prednisolon	Decortin® H (Merck Serono) 21,62 € <sup>c</sup> (Packung mit 100 Tbl. à 20 mg)	19,13 [2,00 <sup>a</sup> : 0,49 <sup>d</sup> ]
<b>Unter Beibehaltung der ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten und subkapsuläre Orchiectomie)</b>		
Triptorelin	Pamorelin® LA 22,5 mg (Ipsen Pharma) 1.075,11 € (Packung mit 1 Flasche à 22,5 mg)	972,14 [2,00 <sup>a</sup> : 100,97 <sup>b</sup> ]
Goserelin	Zoladex® 10,8 mg (AstraZeneca) 1.174,45 € (Packung mit 2 Flaschen à 10,8 mg)	1.062,05 [2,00 <sup>a</sup> : 110,40 <sup>b</sup> ]
Leuprorelin	LEUPROLIN-ratiopharm 11,25 mg Fertigspr. m. Implant. 730,78 € (Packung mit 2 Flaschen à 11,25 mg)	641,85 [2,00 <sup>a</sup> : 86,93 <sup>b</sup> ]
Buserelin	Profact® Depot 9,45 mg (CHEPLAPHARM Arzneimittel)	1.007,86

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
	1.114,57 € (Packung mit 2 Flaschen à 9,45 mg)	[2,00 <sup>a</sup> : 104,71 <sup>b</sup> ]
Degarelix	FIRMAGON 80 mg (Ferring Arzneimittel) 591,88 € (Packung mit 3 Flaschen à 80 mg)	534,78 [2,00 <sup>a</sup> : 55,10 <sup>b</sup> ]
	FIRMAGON 120 mg (Ferring Arzneimittel) 361,31 € (Packung mit 2 Flaschen à 120 mg)	326,09 [2,00 <sup>a</sup> : 33,22 <sup>b</sup> ]
Subkapsuläre Orchiektomie	Nicht anwendbar	3.536,63 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
<b><i>PDL1- Inhibitor</i></b>		
Olaparib	Lynparza® (AstraZeneca AB) 4.945,71 € (Packung mit 112 Tabletten à 150 mg)	4.465,15 [2,00 <sup>a</sup> : 478,56 <sup>b</sup> ]
<b><i>Neue hormonelle Substanzen</i></b>		
Abirateron	Abirateron Qilu (Tillomed Pharma GmbH) 137,75 € (Packung mit 56 Tbl. à 500 mg)	119,75 [2,00 <sup>a</sup> : 16,00 <sup>b</sup> ]
Enzalutamid	Xtandi™ (Astellas) 3.193,33 € (Packung mit 112 Tbl. à 40 mg)	3.063,42 [2,00 <sup>a</sup> : 127,91 <sup>b</sup> ]
<b><i>Patienten, für die keine weitere Therapie angezeigt ist</i></b>		
BSC	Patientenindividuell	
<b><i>Glukokortikoide</i></b>		
Prednison	Decortin® (Merck Serono) 29,29 € <sup>c</sup> (Packung mit 100 Tbl. à 20 mg)	27,03 [2,00 <sup>a</sup> : 0,26 <sup>d</sup> ]



Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Prednisolon	Decortin® H (Merck Serono) 21,62 € <sup>c</sup> (Packung mit 100 Tbl. à 20 mg)	19,13 [2,00 <sup>a</sup> : 0,49 <sup>d</sup> ]
Unter Beibehaltung der ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten und subkapsuläre Orchiektomie)		
Triptorelin	Pamorelin® LA 22,5 mg (Ipsen Pharma) 1075,11 € (Packung mit 1 Flasche à 22,5 mg)	972,14 [2,00 <sup>a</sup> : 100,97 <sup>b</sup> ]
Goserelin	Zoladex® 10,8 mg (AstraZeneca) 1.174,45 € (Packung mit 2 Flaschen à 10,8 mg)	1.062,05 [2,00 <sup>a</sup> : 110,40 <sup>b</sup> ]
Leuprorelin	Leuprolin-ratiopharm® 11,25 mg (Ratiopharm) 730,78 € (Packung mit 2 Flaschen à 5 mg)	641,85 [2,00 <sup>a</sup> : 86,93 <sup>b</sup> ]
Buserelin	Profact® Depot 9,45 mg (CHEPLAPHARM Arzneimittel) 1.114,57 € (Packung mit 2 Flaschen à 9,45 mg)	1.007,86 [2,00 <sup>a</sup> : 104,71 <sup>b</sup> ]
Degarelix	FIRMAGON 80 mg (Ferring Arzneimittel) 591,88 € (Packung mit 3 Flaschen à 80 mg)	534,78 [2,00 <sup>a</sup> : 55,10 <sup>b</sup> ]
	FIRMAGON 120 mg (Ferring Arzneimittel) 361,31 € (Packung mit 2 Flaschen à 120 mg)	326,09 [2,00 <sup>a</sup> : 33,22 <sup>b</sup> ]
Subkapsuläre Orchiektomie	Nicht anwendbar	3.536,63 €
<p>a: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1, SGB V.  b: Herstellerrabatt gemäß Lauer-Taxe.  c: Es handelt sich um einen Festbetrag.  d: Sofern für bestimmte Wirkstoffe Festbeträge vorhanden waren, so wurden diese bei der Berechnung berücksichtigt.  Vom Wert des Festbetrages wurden 10% des Herstellerabgabepreises und der Apothekenrabatt gemäß Absatz 1 § 130 SGB V abgezogen</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon,  ADT: Androgendeprivationstherapie, BSC: Best-Supportive-Care, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung,</p>		

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon, mg: Milligramm, PDL1: Programmed death-ligand 1, SGB: Sozialgesetzbuch, z. B.: zum Beispiel		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die angegebenen Kosten wurden nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte vom Apothekenabgabepreis (AVP) notiert. Diese beinhalten den Apothekenrabatt nach § 130 SGB V i. H. v. 2,00 €, den Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel bzw. den Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel und ggf. den Generika-Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V. Die Preise basieren auf Angaben aus der Lauer-Taxe (Stand: 15.10.2023) (15). Es wurde für jeden Wirkstoff die wirtschaftlichste Konstellation aus Packungsgröße und Fertigarzneimittel gewählt. Im Fall von Prednison und Prednisolon wurde jeweils der Festbetrag herangezogen.

Niraparib/AAP (Akeega<sup>®</sup>): Der AVP für eine Packung Akeega<sup>®</sup> 100/500 mg, 56 Stück (2 × 28 Filmtabletten) beträgt 6.596,77 €. Nach Abzug des Apothekenrabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V von 2,00 € und des Herstellerabschlags i. H. v. 12% nach § 130a Abs. 1 SGB V von 640,20 € ergeben sich daraus Kosten i. H. v. 5.954,57 € pro Packung.

Für die **subkapsuläre Orchiektomie** bei Prostatapatienten wurde zur Kostenberechnung die Grundpauschale M04B des G-DRG-Systems mit einer mittleren Verweildauer von 3,6 Tagen und einer Bewertungsrelation von 0,884 zugrunde gelegt. Darauf basierend ergeben sich einmalig Kosten von 3.536,63 € für diesen operativen Eingriff (14, 16).

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und*

der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Niraparib/AAP	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	-	-	-
<b>Unter Beibehaltung der ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten und subkapsuläre Orchiektomie)</b>				
Triptorelin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	-	-	-
Goserelin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	-	-	-
Leuprorelin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	-	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Buserelin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	-	-	-
Degarelix	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	-	-	-
Subkapsuläre Orchiektomie	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	-	-	-
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b><i>PDL1- Inhibitor</i></b>				
Olaparib	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	-	-	-
<b><i>Neue hormonelle Substanzen</i></b>				
AAP	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	-	-	-
Enzalutamid	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	-	-	-

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<i>Patienten, für die keine weitere Therapie angezeigt ist</i>				
BSC	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	patientenindividuell		
Unter Beibehaltung der ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten und subkapsuläre Orchiektomie)				
Triptorelin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	-	-	-
Goserelin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	-	-	-
Leuprorelin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	-	-	-
Buserelin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	-	-	-
Degarelix	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	-	-	-
Subkapsuläre Orchiektomie	Erwachsene Patienten mit metastasiertem	-	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist			
Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, ADT: Androgendeprivationstherapie, <i>BRCA1/2</i> : BReast CAncer Gene 1/2, BSC: Best-Supportive-Care, bzw.: beziehungsweise, etc.: et cetera, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), PDL1: Programmed death-ligand 1				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

In der Tabelle 3-18 werden nur die Kosten, die sich aus der Hilfstaxe (17) ergeben, als zusätzliche GKV-Leistungen aufgeführt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, Kosten für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen) sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

#### *Testung auf *BRCA 1/2*-Mutationen*

Biomarkertests sind grundsätzlich für eine bedarfsgerechte Anwendung einer zielgerichteten Therapie oder eines biologischen Produkts eine unerlässliche Voraussetzung (18, 19). Die Testung auf Mutationen in *BRCA 1/2*-Genen stellt die Entscheidungsgrundlage für die Einleitung einer zielgerichteten Therapie beim mCRPC dar. Entsprechend der S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom wird auf Basis der Zulassungsstudie PROFOUND des Wirkstoffes Olaparib bisher nur eine Testung auf *BRCA 1/2*-Mutationen, für Patienten mit mCRPC mit Progress nach einer Vortherapie mit einem NHS, empfohlen (20).

Beim zu bewertenden Arzneimittel Niraparib/AAP handelt es sich um eine zielgerichtete Therapie bei Patienten mit *BRCA 1/2*-Mutationen, vor deren Anwendung eine Testung auf den *BRCA*-Mutationsstatus und ein entsprechender positiver Nachweis laut der Fachinformation erfolgen muss (9). Die Testung des Mutationsstatus (somatisch und/oder in der Keimbahn) muss mit einer validierten Testmethode erfolgen: Vor Einleitung der Therapie mit Niraparib/AAP muss in der vorliegenden Indikation *BRCA 1/2*-Mutationen im Plasma, Blut, Speichel und/oder Tumorgewebe bestätigt werden. Die Testung des Mutationsstatus kann als

Routineuntersuchung vor Beginn jeder Therapie bei Patienten mit mCRPC angesehen werden, die dafür zusätzlich notwendigen GKV-Kosten werden im nachfolgenden nicht aufgeführt.

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-19 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Niraparib/AAP	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	-	-
Unter Beibehaltung der ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten und subkapsuläre Orchiektomie)			
Triptorelin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	-	-
Goserelin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	-	-
Leuprorelin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Buserelin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	-	-
Degarelix	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	-	-
Subkapsuläre Orchiektomie	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	-	-
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b><i>PDL1-Inhibitor</i></b>			
Olaparib	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	-	-
<b><i>Neue hormonelle Substanzen</i></b>			
AAP	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	-	-
Enzalutamid	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -	-	-



Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
	Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist		
<b><i>Patienten, für die keine weitere Therapie angezeigt ist</i></b>			
BSC	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	patientenindividuell	
Unter Beibehaltung der ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten und subkapsuläre Orchiektomie)			
Triptorelin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	-	-
Goserelin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	-	-
Leuprorelin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	-	-
Buserelin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	-	-
Degarelix	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
	Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist		
Subkapsuläre Orchiektomie	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	-	-

Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, ADT: Androgen-deprivationstherapie, BSC: Best-Supportive-Care, bzw.: beziehungsweise, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon, mCRPC: metastatic castration-resistant prostate cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), PDL1: Programmed death-ligand 1

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Niraparib/AAP (+ konventionelle ADT (s. u.) und Glukokortikoide als Begleittherapie)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	77.622,07 €	-	-	77.622,07 €
		Glukokortikoide	-	-	34,91 €
		Prednisolon: Decortin H® (Merck Serono) (Packung mit 100 Tbl. à 20 mg) 35,33 €	-	-	49,33 €
		Prednison: Decortin® (Merck Serono) (Packung mit 100 Tbl. à 20 mg) 49,75 €	-	-	49,33 €
<b>Gesamtkosten:</b> Niraparib/AAP (+ konventionelle ADT (s. u.) und Glukokortikoide als Begleittherapie)	<i>Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist</i>	78.940,68 € bis 81.208,03 €	-	-	78.940,68 € bis 81.208,03 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>PDL1-Inhibitor</b>					
Olaparib	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen, bei denen	58.206,42 €	-	-	58.206,42 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
	eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist				
<b>Gesamtkosten:</b> Olaparib	<i>Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist</i>	58.206,42 €	-	-	58.206,42 €
<b>Neue hormonelle Substanzen</b>					
AAP (+ konventionelle ADT (s. u.) und Glukokortikoide als Begleittherapie)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	1.561,03 €	-	-	1.561,03 €
		Glukokortikoide			
		Prednisolon: Decortin H® (Merck Serono) (Packung mit 100 Tbl. à 20 mg) 34,91 €	-	-	34,91 €
		Prednison: Decortin® (Merck Serono) (Packung mit 100 Tbl. à 20 mg) 49,33 €			49,33 €
<b>Gesamtkosten:</b> AAP (+ konventionelle ADT (s. u.) und Glukokortikoide als Begleittherapie)	<i>Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine</i>	2.879,64 € bis 5.146,99 €	-	-	2.879,64 € bis 5.146,99 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
	<i>Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist</i>				
Enzalutamid (+ konventionelle ADT als Begleittherapie)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	39.933,87 €	-	-	39.933,87 €
<b>Gesamtkosten:</b> <i>Enzalutamid (+ konventionelle ADT als Begleittherapie)</i>	<i>Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist</i>	41.217,57 € bis 43.470,50 €	-	-	41.217,57 € bis 43.470,50 €
<b>Patienten, für die keine weitere Therapie angezeigt ist</b>					
BSC	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	Patientenindividuell			
Unter Beibehaltung der ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten und subkapsuläre Orchiektomie)					
Triptorelin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	1.944,28 €	-	-	1.944,28 €
Goserelin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem	2.124,10 €	-	-	2.124,10 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
	Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist				
Leuprorelin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	1.283,70 €	-	-	1.283,70 €
Buserelin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	2.015,72 €	-	-	2.015,72 €
Degarelix	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	2.149,12 €	-	-	2.149,12 €
Subkapsuläre Orchiektomie	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	3.536,63 €	-	-	3.536,63 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Gesamtkosten:</b> Konventionelle ADT als Begleittherapie	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	1.283,70 € bis 3.536,63 €	-	-	1.283,70 € bis 3.536,63 €

Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, ADT: Androgen-deprivationstherapie, BRCA1/2: BRCA1/2, BSC: Best-Supportive-Care, bzw.: beziehungsweise, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon, mCRPC: metastatic castration-resistant prostate cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), PDL1: Programmed death-ligand 1

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patienten wird bei Tbl. der Jahresverbrauch tablettengenau berechnet, bei parenteral zu verabreichenden Arzneimitteln wird der Jahresdurchschnittsverbrauch anhand der wirtschaftlichsten Kombination aus Darreichungsform und Wirkstärke ermittelt. Die Berechnungen erfolgen für alle Arzneimittel auf Ebene des AVP abzüglich gesetzlich vorgeschriebener Rabatte.

**Niraparib/AAP:** Basierend auf der Packungsgröße Akeega® 100/500 mg, 56 Stück (2 × 28 Filmtabletten), ergeben sich jährliche Therapiekosten von 77.622,07 € pro Patienten, indem die Kosten (AVP abzüglich gesetzlich vorgeschriebener Rabatte) durch die Stückzahl dividiert und anschließend mit dem jährlichen Verbrauch (365 × 2) multipliziert werden.

**Prednison:** Basierend auf der Packungsgröße Decortin® 20 mg, 100 Stück, ergeben sich jährliche Therapiekosten von 49,33 € pro Patienten, indem die Kosten (AVP abzüglich gesetzlich vorgeschriebener Rabatte) durch die Stückzahl dividiert und anschließend mit dem jährlichen Verbrauch (365 / 2) multipliziert werden.

**Prednisolon:** Basierend auf der Packungsgröße Decortin H® 20 mg, 100 Stück, ergeben sich jährliche Therapiekosten von 34,91 € pro Patienten, indem die Kosten (AVP abzüglich gesetzlich vorgeschriebener Rabatte) durch die Stückzahl dividiert und anschließend mit dem jährlichen Verbrauch (365 / 2) multipliziert werden.

**Olaparib:** Basierend auf der Packungsgröße Lynparza® 150 mg, 112 Stück (2 × 56 Filmtabletten), ergeben sich jährliche Therapiekosten von 58.206,42 € pro Patienten, indem die

Kosten (AVP abzüglich gesetzlich vorgeschriebener Rabatte) durch die Stückzahl dividiert und anschließend mit dem jährlichen Verbrauch ( $365 \times 4$ ) multipliziert werden.

**AAP:** Basierend auf der Packungsgröße Abirateron Qilu 500 mg, 56 Stück ( $2 \times 28$  Filmtabletten), ergeben sich jährliche Therapiekosten von 1.561,03 € pro Patienten, indem die Kosten (AVP abzüglich gesetzlich vorgeschriebener Rabatte) durch die Stückzahl dividiert und anschließend mit dem jährlichen Verbrauch ( $365 \times 2$ ) multipliziert werden.

**Enzalutamid:** Basierend auf der Packungsgröße Xtandi® 40 mg, 112 Stück ( $4 \times 28$  Filmtabletten), ergeben sich jährliche Therapiekosten von 39.933,87 € pro Patienten, indem die Kosten (AVP abzüglich gesetzlich vorgeschriebener Rabatte) durch die Stückzahl dividiert und anschließend mit dem jährlichen Verbrauch ( $365 \times 4$ ) multipliziert werden.

**Goserelin:** Bei Gabe von 2 Packungen Zoladex® 10,8 mg (3-Monats-Implantat, 2 Stück) belaufen sich die Jahrestherapiekosten auf 2.124,10 € pro Patienten.

**Buserelin:** Ausgehend von 2 Packungen Profact® Depot 9,45 mg (3-Monats-Implantat, 2 Stück) errechnen sich Jahrestherapiekosten von 2.015,72 € pro Patienten.

**Leuprorelin:** Bei Verwendung von 2 Packungen LEUPROLIN-ratiopharm® 11,25 mg (3-Monats-Implantat, 2 Stück) ergeben sich jährlich Kosten von 1.283,70 € pro Patienten.

**Triptorelin:** Basierend auf 2 Packungen Pamorelin® LA 22,5 mg (6-Monatsdepot, Trockensubstanz mit Lösungsmittel, 1 Stück) werden Jahrestherapiekosten von 1.944,28 € pro Patienten ermittelt.

**Degarelix:** Bei Gabe von 4 Packungen Firmagon® 80 mg (1-Monatsdepot, Pulver und Lösungsmittel, 3 Stück) werden jährliche Therapiekosten von 2.149,12 € pro Patienten berechnet.

Da der chirurgische Eingriff subkapsuläre Orchiektomie nur einmalig durchgeführt wird, werden die Kosten der Grundpauschale M04B des G-DRG-Systems von 3.536,63 € als Therapiekosten angegeben.

**BSC:** Für die zweckmäßige Vergleichstherapie wird die jeweilige BSC herangezogen, daher ist kein einzelnes, jährliches Behandlungsintervall zu beschreiben. Die tatsächliche Behandlungsdauer kann je nach individueller Patientensituation von den Empfehlungen aus der jeweiligen Fachinformation stark abweichen.

Zur Berechnung der jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient wurde die benötigte Anzahl an Tbl./Infusionslösungen pro Jahr aus dem Jahresverbrauch ermittelt. Anhand der wirtschaftlichsten Packungspreise wurde der gerundete Preis auf 2 Dezimalstellen pro Stück kalkuliert, der anschließend mit der Anzahl der Tbl./Infusionslösungen pro Jahr multipliziert



wurde. Zur besseren Nachvollziehbarkeit der Berechnungen wurde jeweils mit den gerundeten Preisen gerechnet.

### Zu bewertendes Arzneimittel

#### *Niraparib/AAP*

Tabelle 3-21: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Niraparib/AAP

Wirkstoffstärke / Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahresbedarf	Preis pro Tablette (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Tabletten / Jahr	Jahrestherapiekosten pro Patienten in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
50/500 mg × 1 100/500 mg × 1	5.954,57 €	73 g Niraparib 365 g AAP	106,33 €	730 Niraparib Tbl. 730 AAP Tbl.	77.622,07 €
Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, g: Gramm, mg: Milligramm, Tbl.: Tablette					

#### *Zusatzkosten*

Als Zusatzkosten für zusätzlich notwendige Arzneimittel fallen im Rahmen der Erhaltungstherapie für die ADT-Therapeutika 1.283,70 € bis 3.536,63 € und für die Glukokortikoid Therapeutika 34,91 € bis 49,33 € an.

#### *Jahrestherapiekosten pro Patienten inklusive aller im Rahmen der Therapie entstehenden Kosten:*

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 78.940,68 € bis 81.208,03 € für Niraparib/AAP + konventionelle ADT und Glukokortikoide als Begleittherapie.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Zielpopulation für eine Therapie mit Niraparib/AAP sind erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und *BRCA1/2*-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.

Eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile von Niraparib/AAP sowie eine Beurteilung zu deren Entwicklung ist nur schwer vorherzusagen, da hierbei vielfältige Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen:

#### *Prävalenz und Versorgungsanteil*

Die nachfolgenden Angaben zu Versorgungsanteilen beruhen auf den Berechnungen und Annahmen aus den Abschnitten 3.2.4 und 3.2.5, wobei von einer Spannweite von 602-783 GKV-Patienten in der Zielpopulation ausgegangen wird. Grundsätzlich ist Niraparib/AAP für alle Patienten im Anwendungsgebiet zugänglich.

#### *Kontraindikationen und Therapieabbrüche gemäß Fachinformation*

Niraparib/AAP ist gemäß Fachinformation in den folgenden Fällen kontraindiziert:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden könnten (siehe Abschnitt 4.6).
- Schwere Leberfunktionsstörung [Child-Pugh-Klasse C (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2)].
- Akeega plus Prednison oder Prednisolon ist in Kombination mit einer Ra-223-Behandlung kontraindiziert

Es gibt keine tragfähigen Informationen, die zu Einschätzung/Quantifizierung der aufgeführten Anteile an der Zielpopulation herangezogen werden können.

#### *Rate an Therapieabbrüchen in der Zielpopulation*

In der Studie MAGNITUDE brachen in der Zielpopulation für den finalen Datenschnitt 15 Patienten (16,3%) die Behandlung mit Niraparib/AAP aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab, im Kontrollarm waren es 7 Patienten (8,0%) (vergl. Modul 4 A).

#### *Ambulante und stationäre Versorgung*

Niraparib/AAP kann sowohl ambulant als auch stationär eingesetzt werden. Aufgrund der oralen Verabreichung von Niraparib/AAP kann davon ausgegangen werden, dass der größte Anteil der Patienten in der ambulanten Versorgung behandelt wird.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Ein genauer Versorgungsanteil ist derzeit noch nicht ermittelbar.

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Angaben zum Behandlungsmodus und zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels entstammen den Fachinformationen der genannten Arzneimittel. Der Preis des zu bewertenden Arzneimittels und der medikamentösen zVT wurde der Lauer-Taxe mit Stand 15.10.2023 (15) entnommen und die für die GKV entstehenden Kosten wurden unter Berücksichtigung der anzuwendenden Rabatte berechnet.

Die Jahrestherapiekosten für die subkapsuläre Orchiektomie wurden anhand des OPS-Katalogs (Version 2023) (12), des Definitionshandbuchs G-DRG German Diagnosis Related Groups Version 2023 (13) und des G-DRG-Fallpauschalen-Katalogs 2023 (14) ermittelt.

Die Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen (Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung) wurden der Anlage 3 der Hilfstaxe entnommen (17). Die Angaben zum Versorgungsanteil unterliegen der unternehmenseigenen Schätzung.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation ZYTIGA® 500 mg Filmtabletten. Stand: Juni 2022. 2022.

2. Astellas Pharma Europe B. V. *Fachinformation Xtandi™ 40 mg/80 mg Filmtabletten. Stand: Mai 2022.* 2022.
3. Accord Healthcare Limited. *Fachinformation Docetaxel Accord 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml, 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2020.* 2020.
4. CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH. *Fachinformation Profact® Depot 9,45 mg. Stand: März 2020.* 2020.
5. Ferring Arzneimittel GmbH. *Fachinformation FIRMAGON 120 mg / FIRMAGON 80 mg. Stand: März 2022.* 2022.
6. AstraZeneca GmbH. *Fachinformation Zoladex® 10,8 mg. Stand: März 2022.* 2022.
7. Ipsen Pharma GmbH. *Fachinformation Pamorelin® LA 22,5 mg. Stand: August 2023.* 2023.
8. ratiopharm GmbH. *Fachinformation Leuprolin-ratiopharm 11,25 mg Fertigspritze ® mit Implantat. Stand: Mai 2022.* 2022.
9. EMA. *European Medicines Agency. SmPC – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Akeega 50 mg/500 mg Filmtabletten, Akeega 100 mg/500 mg Filmtabletten. 2023 [abgerufen am: 19.10.2023]. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/akeega-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/akeega-epar-product-information_de.pdf).*
10. AstraZeneca GmbH. *Fachinformation Lynparza® 100 mg / 150 mg Filmtabletten. Stand: August 2023.* 2023.
11. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-448 Niraparib/Abirateronacetat (Fixdosiskombination; FDC) zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (Datum: 06.04.2022).* 2022.
12. BfArM. *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Operationen- und Prozedurenschlüssel. Version 2023. Stand: 23.11.2022.* 2023 [abgerufen am: 23.10.2023]. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/ops/kode-suche/opshtml2023/>.
13. InEK. *Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH. aG-DRG German Diagnosis Related Groups Version 2023. Definitionshandbuch Kompaktversion. Band 3 Anhänge.* 2023.
14. InEK. *Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH. aG-DRG-Fallpauschalen-Katalog 2023 nebst Anlagen (Katalog ergänzender Zusatzentgelte gem. § 17b Abs. 1 Satz 12 KHG, Katalog noch nicht mit den DRG-Fallpauschalen sachgerecht vergüteter Leistungen gem. § 6 Abs. 1 KHEntgG, Zusatzentgelt-Katalog nach § 6 Abs. 1 KHEntgG) und Pflegeerlös-Katalog 2023 gemäß DRG-Entgeltkatalogverordnung 2023 - DRG-EKV 2023, BAnz AT vom 24.11.2022 VI.: 2023 [abgerufen am: 23.10.2023]. Verfügbar unter: <https://www.g-drg.de/ag-drg-system-2023/fallpauschalen-katalog/fallpauschalen-katalog-20232>.*
15. Lauer-Fischer GmbH. *LAUER-TAXE® Online 4.0, Stand: 15.10.2023.* 2023.
16. GKV-Spitzenverband. *Vereinbarung gemäß § 10 Absatz 9 KHEntgG für den Vereinbarungszeitraum 2023 zwischen dem GKV-Spitzenverband, Berlin, dem Verband der Privaten Krankenversicherung e. V., Köln, – gemeinsam – und der Deutschen Krankenhausgesellschaft e. V., Berlin. 2023 [abgerufen am: 23.10.2023]. Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/KH\\_BBFW\\_2023.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/KH_BBFW_2023.pdf).*

17. GKV-Spitzenverband. *Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen und Zubereitungen aus Stoffen*. 2022 [abgerufen am: 23.10.2023]. Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/2022-02-15\\_Redaktionelle\\_Gesamtversion\\_Hilfstaxe\\_Anlage\\_3.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/2022-02-15_Redaktionelle_Gesamtversion_Hilfstaxe_Anlage_3.pdf).
18. vfa. *Die forschenden Pharma-Unternehmen. Positionspapier - Personalisierte Medizin und Pharmakogenetik*. 2022.
19. Baretton GB, J.; Lüftner D.; Reinmuth, N. *Whitepaper - Präzisionsmedizin in der onkologischen Versorgung - Kernforderungen für die frühe Nutzenbewertung zur Verbesserung der sachgerechten Patientenversorgung*. 2022 [abgerufen am: 23.10.2023]. Verfügbar unter: [https://www.pathologie-dgp.de/media/Dgp/Jahrestagung-2022/220426\\_Whitepaper\\_Zielgerichtete\\_Therapien\\_final.pdf](https://www.pathologie-dgp.de/media/Dgp/Jahrestagung-2022/220426_Whitepaper_Zielgerichtete_Therapien_final.pdf).
20. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). *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).

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

*Die folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der für das vorliegende Anwendungsgebiet geltenden European Public Assessment Report (EPAR)-Produktinformation entnommen.*

#### **Dosierung und Art der Anwendung [gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation]**

Die Behandlung mit Niraparib und Abirateronacetat plus Prednison oder Prednisolon soll von Fachärzten mit Erfahrung in der medizinischen Behandlung des Prostatakarzinoms eingeleitet und überwacht werden.

Vor Beginn der Therapie mit Akeega<sup>®</sup> muss ein positiver BRCA-Status mit einer validierten Testmethode nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1).

#### *Dosierung*

Die empfohlene Anfangsdosis von Akeega<sup>®</sup> beträgt 200 mg/1.000 mg (zwei Tabletten zu je 100 mg Niraparib/500 mg Abirateronacetat) als tägliche Einmalgabe etwa zur gleichen Tageszeit (siehe „Art der Anwendung“ unten). Die 50 mg/500 mg Tablette ist für eine Dosisreduzierung verfügbar.

Bei der Behandlung von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, soll die medizinische Kastration mit einem Gonadotropin-Releasing-Hormonanalogen (GnRH-Analogen) fortgeführt werden.

#### *Dosierung von Prednison oder Prednisolon*

Akeega<sup>®</sup> wird mit 10 mg Prednison oder Prednisolon täglich angewendet.

#### *Dauer der Behandlung*

Die Patienten sind bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität zu behandeln.

#### *Ausgelassene Dosis*

Wird eine Dosis von Akeega, Prednison oder Prednisolon ausgelassen, soll sie so bald wie möglich am gleichen Tag nachgeholt und am folgenden Tag soll wieder zum normalen

Behandlungsplan übergegangen werden. Es dürfen keine zusätzlichen Tabletten eingenommen werden, um die versäumte Einnahme auszugleichen.

#### *Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen*

##### Nicht-hämatologische Nebenwirkungen

Bei Patienten, die nicht-hämatologische Nebenwirkungen von Grad  $\geq 3$  entwickeln, soll die Behandlung unterbrochen und eine angemessene medizinische Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4). Die Behandlung mit Akeega® soll nicht fortgesetzt werden, bis die Symptome der Toxizität auf Grad 1 oder auf den Baseline-Wert zurückgegangen sind.

##### Hämatologische Nebenwirkungen

Bei Patienten, die eine  $\geq$  Grad 3 oder eine nicht tolerierbare hämatologische Toxizität entwickeln, soll die Anwendung von Akeega® eher unterbrochen als abgesetzt und eine Supportivbehandlung erwogen werden. Akeega® muss dauerhaft abgesetzt werden, wenn die hämatologische Toxizität nicht innerhalb von 28 Tagen nach der Dosisunterbrechung auf ein akzeptables Niveau zurückgegangen ist.

Die Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Thrombozytopenie und Neutropenie sind in Tabelle 3-22 aufgeführt.

Tabelle 3-22: Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Thrombozytopenie und Neutropenie

Grad 1	Keine Anpassung, wöchentliche Überwachung in Betracht ziehen
Grad 2	Mindestens wöchentliche Überwachung und Aussetzen von Akeega® bis zum Rückgang auf Grad 1 oder auf den Baseline-Wert in Betracht ziehen. <sup>1</sup> Erneute Einleitung von Akeega® mit der Empfehlung zur wöchentlichen Überwachung für 28 Tage nach erneuter Dosiseinleitung.
Grad $\geq 3$	Aussetzen von Akeega® und mindestens wöchentliche Überwachung, bis Thrombozyten und Neutrophile auf Grad 1 oder auf den Baseline-Wert zurück gehen. <sup>1</sup> Anschließend Akeega® erneut einleiten oder, falls erforderlich, <b>zwei Tabletten niedriger Stärke</b> (50 mg/500 mg) anwenden.  Eine wöchentliche Überwachung des Blutbildes wird für 28 Tage nach erneuter Dosiseinleitung oder nach der Einleitung der Dosis <b>niedriger Stärke</b> (zwei 50 mg/500 mg Tabletten) empfohlen. Bei Einleitung der Dosis <b>niedriger Stärke</b> , siehe nachfolgenden Abschnitt "Empfohlene Kontrollen" für weitere Informationen zur Leberfunktion.
Zweites Auftreten $\geq$ Grad 3	Aussetzen von Akeega® und mindestens wöchentliche Überwachung, bis Thrombozyten und/oder Neutrophile auf Grad 1 zurück gehen. Die weitere Behandlung soll mit <b>zwei Tabletten niedriger Stärke (50 mg/500 mg)</b> wieder aufgenommen werden.  Nach Wiederaufnahme der Behandlung mit <b>Akeega® in niedriger Stärke</b> wird eine wöchentliche Überwachung für 28 Tage empfohlen. Bei Einleitung der Dosis <b>niedriger Stärke</b> (zwei 50 mg/500 mg Tabletten), siehe nachfolgenden Abschnitt "Empfohlene Kontrollen" für weitere Informationen zur Leberfunktion.  Wenn der Patient bereits mit <b>Akeega-Tabletten in niedriger Stärke (50 mg/500 mg)</b> behandelt wurde, ist ein Absetzen der Behandlung in Betracht zu ziehen.

Drittes Auftreten $\geq$ Grad 3	Behandlung dauerhaft absetzen.
<sup>1</sup> Während der Unterbrechung der Behandlung mit Akeega <sup>®</sup> können Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon vom Arzt in Betracht gezogen und angewendet werden, um die Tagesdosis von Abirateronacetat aufrechtzuerhalten (siehe Fachinformation von Abirateronacetat). Abkürzungen: mg: Milligramm	

Die weitere Anwendung von Akeega<sup>®</sup> darf erst dann wieder aufgenommen werden, wenn sich die Toxizität aufgrund von Thrombozytopenie und Neutropenie auf Grad 1 verbessert hat oder auf den Baseline-Wert zurückgegangen ist. Die Behandlung kann mit einer niedrigeren Stärke von Akeega<sup>®</sup> 50 mg/500 mg (2 Tabletten) wieder aufgenommen werden. Die häufigsten Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.8 zu finden.

Bei einer Anämie von Grad  $\geq 3$  soll Akeega<sup>®</sup> unterbrochen und eine Supportivbehandlung bis zum Rückgang auf Grad  $\leq 2$  durchgeführt werden. Eine Dosisreduzierung (zwei Tabletten zu 50 mg/500 mg) soll in Betracht gezogen werden, wenn die Anämie nach klinischer Beurteilung fortbesteht. Die Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Anämie sind in Tabelle 3-23 aufgeführt.

Tabelle 3-23: Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Anämie

Grad 1	Keine Anpassung, wöchentliche Überwachung in Betracht ziehen
Grad 2	Mindestens wöchentliche Überwachung für 28 Tage, wenn der Baseline-Wert der Anämie Grad $\leq 1$ war.
Grad $\geq 3$	Aussetzen von Akeega <sup>1</sup> und Supportivbehandlung mit mindestens wöchentlicher Überwachung, bis die Anämie auf Grad $\leq 2$ zurückgeht. Eine Dosisreduzierung ( <b>zwei Tabletten niedriger Stärke [50 mg/500 mg]</b> ) soll in Betracht gezogen werden, wenn die Anämie nach klinischer Beurteilung fortbesteht. Bei Einleitung der Dosis <b>niedriger Stärke</b> , siehe nachfolgenden Abschnitt "Empfohlene Kontrollen" für weitere Informationen zur Leberfunktion.
Zweites Auftreten $\geq$ Grad 3	Aussetzen von Akeega, Supportivbehandlung und mindestens wöchentliche Überwachung, bis die Anämie auf Grad $\leq 2$ zurückgeht. Die weitere Behandlung soll mit <b>zwei Tabletten niedriger Stärke (50 mg/500 mg)</b> wieder aufgenommen werden. Nach Wiederaufnahme der Behandlung mit <b>Akeega<sup>®</sup> in niedriger Stärke</b> wird eine wöchentliche Überwachung für 28 Tage empfohlen. Bei Einleitung der Dosis <b>niedriger Stärke</b> , siehe nachfolgenden Abschnitt "Empfohlene Kontrollen" für weitere Informationen zur Leberfunktion. Wenn der Patient bereits mit <b>Akeega-Tabletten in niedriger Stärke (50 mg/500 mg)</b> behandelt wurde, ist ein Absetzen der Behandlung in Betracht zu ziehen.
Drittes Auftreten $\geq$ Grad 3	Absetzen der Behandlung mit Akeega <sup>®</sup> nach klinischem Ermessen in Betracht ziehen.
<sup>1</sup> Während der Unterbrechung der Behandlung mit Akeega <sup>®</sup> können Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon vom Arzt in Betracht gezogen und angewendet werden, um die Tagesdosis von Abirateronacetat aufrechtzuerhalten (siehe Fachinformation von Abirateronacetat). Abkürzungen: mg: Milligramm	



### *Hepatotoxizität*

Falls Patienten eine Hepatotoxizität  $\geq$  Grad 3 entwickeln (Anstieg der Alaninaminotransferase [ALT] oder der Aspartataminotransferase [AST] über das Fünffache der oberen Grenze des Normbereichs [*upper limit of normal*, ULN]), soll die Behandlung mit Akeega<sup>®</sup> unterbrochen und die Leberfunktion engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Eine erneute Behandlung darf erst nach Rückgang der Leberwerte des Patienten auf die Baseline-Werte und mit einer reduzierten Dosis von einer Tablette Akeega<sup>®</sup> in normaler Stärke (entsprechend 100 mg Niraparib/500 mg Abirateronacetat) erfolgen. Bei Patienten, die erneut behandelt werden, sollen die Serum-Transaminasen über drei Monate mindestens alle zwei Wochen und anschließend monatlich überwacht werden. Tritt die Hepatotoxizität unter reduzierter Dosis von 100 mg/500 mg (1 Tablette) täglich erneut auf, muss die Behandlung mit Akeega<sup>®</sup> abgebrochen werden.

Wenn Patienten während der Behandlung mit Akeega<sup>®</sup> eine schwere Hepatotoxizität entwickeln (ALT oder AST 20-fach der ULN), muss die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden.

Bei Patienten, die gleichzeitig eine Erhöhung der ALT-Werte auf mehr als  $3 \times$  ULN und des Gesamtbilirubins auf mehr als  $2 \times$  ULN entwickeln, ist Akeega<sup>®</sup> dauerhaft abzusetzen, wenn keine biliäre Obstruktion oder andere Ursachen für die gleichzeitige Erhöhung vorliegen (siehe Abschnitt 4.4).

### *Empfohlene Kontrollen*

Ein großes Blutbild soll vor Behandlungsbeginn, im ersten Monat wöchentlich und in den folgenden zwei Monaten alle zwei Wochen durchgeführt werden, gefolgt von monatlichen Kontrollen während des ersten Jahres und dann alle zwei Monate während der verbleibenden Dauer der Behandlung, um klinisch signifikante Veränderungen der hämatologischen Parameter zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Serum-Aminotransferase-Spiegel und Gesamtbilirubin sollen vor Beginn der Behandlung, in den ersten drei Monaten der Behandlung zweiwöchentlich und dann im ersten Jahr monatlich und danach während der Dauer der Behandlung alle zwei Monate bestimmt werden. Wenn nach einer Dosisunterbrechung mit der niedrigeren Dosis (zwei Tabletten) begonnen wird, soll die Leberfunktion wegen des Risikos einer erhöhten Abirateron-Exposition (siehe Abschnitt 5.2) sechs Wochen lang alle zwei Wochen überwacht werden, bevor die regelmäßige Überwachung wieder aufgenommen wird. Der Kalium-Spiegel im Serum soll während des ersten Jahres monatlich und danach während der Dauer der Behandlung alle zwei Monate überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Der Blutdruck soll in den ersten zwei Monaten wöchentlich, im ersten Jahr monatlich und danach während der Dauer der Behandlung alle zwei Monate überwacht werden.

Bei Patienten mit vorbestehender Hypokaliämie oder bei Patienten, die während der Behandlung mit Akeega® eine Hypokaliämie entwickeln, ist ein Beibehalten des Kalium-Spiegels der Patienten von  $\geq 4,0$  mmol/l zu beachten.

### ***Besondere Patientengruppen***

#### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit vorbestehender leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Daten zur klinischen Sicherheit und Wirksamkeit zu Mehrfachgaben von Akeega® bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B oder C) vor. Angaben zur Dosisanpassung können nicht gemacht werden. Die Anwendung von Akeega® ist bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung sorgfältig zu prüfen, wobei der Nutzen das mögliche Risiko eindeutig überwiegen soll (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist Akeega® kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

#### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich, wenngleich bei mäßiger Nierenfunktionsstörung aufgrund der potenziell erhöhten Niraparib-Exposition eine engmaschige Überwachung in Hinblick auf sicherheitsrelevante Ereignisse erfolgen soll. Es liegen keine Daten zur Anwendung von Akeega® bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz unter Hämodialyse vor. Akeega® darf bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nur angewendet werden, wenn der Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt. Patienten sollen in Hinblick auf die Nierenfunktion und unerwünschte Ereignisse sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### *Kinder und Jugendliche*

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Akeega® bei Kindern und Jugendlichen.

### ***Art der Anwendung***

Akeega® ist zum Einnehmen.

Die Tabletten müssen einmal täglich als Einzeldosis eingenommen werden. Akeega® soll auf nüchternen Magen, mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Für eine optimale Aufnahme müssen Akeega-Tabletten unzerteilt mit Wasser geschluckt werden, sie dürfen nicht zerbrochen, zerkleinert oder gekaut werden.

#### *Vorsichtsmaßnahme vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels*

Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden könnten, sollen Handschuhe tragen, wenn sie die Tabletten anfassen (siehe Abschnitt 6.6).

**Gegenanzeigen [gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation]**

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden könnten (siehe Abschnitt 4.6).

Schwere Leberfunktionsstörung [Child-Pugh-Klasse C (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2)].

Akeega<sup>®</sup> plus Prednison oder Prednisolon ist in Kombination mit einer Ra-223-Behandlung kontraindiziert.

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung [gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation]***Hämatologische Nebenwirkungen*

Bei mit Akeega<sup>®</sup> behandelten Patienten wurden hämatologische Nebenwirkungen (Thrombozytopenie, Anämie und Neutropenie) berichtet (siehe Abschnitt 4.2).

Zur Überwachung klinisch relevanter Veränderungen hämatologischer Parameter unter der Behandlung wird empfohlen, im ersten Monat wöchentlich und in den folgenden zwei Monaten alle zwei Wochen ein großes Blutbild durchzuführen, gefolgt von monatlichen Kontrollen während des ersten Jahres und dann alle zwei Monate während der verbleibenden Dauer der Behandlung (siehe Abschnitt 4.2).

Basierend auf individuellen Laborwerten kann eine wöchentliche Überwachung während des zweiten Monats indiziert sein.

Entwickelt ein Patient schwere, anhaltende, hämatologische Toxizitäten einschließlich Panzytopenie, die innerhalb von 28 Tagen nach einer Therapieunterbrechung nicht abklingen, ist Akeega<sup>®</sup> abzusetzen.

Aufgrund des Risikos einer Thrombozytopenie sollen andere Arzneimittel, die bekanntermaßen die Thrombozytenzahl verringern, bei Patienten, die Akeega<sup>®</sup> einnehmen, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Wenn nach einer Dosisunterbrechung aufgrund von hämatologischen Nebenwirkungen mit der niedrigeren Dosis (zwei Tabletten) begonnen wird, soll die Leberfunktion wegen des Risikos einer erhöhten Abirateron-Exposition (siehe Abschnitt 5.2) sechs Wochen lang alle zwei Wochen überwacht werden, bevor die regelmäßige Überwachung wieder aufgenommen wird (siehe Abschnitt 4.2).

*Hypertonie*

Akeega<sup>®</sup> kann eine Hypertonie hervorrufen. Eine vorbestehende Hypertonie soll vor Beginn der Behandlung mit Akeega<sup>®</sup> angemessen behandelt werden. Der Blutdruck soll unter der Behandlung mit Akeega<sup>®</sup> in den ersten beiden Monaten mindestens wöchentlich, danach während des ersten Jahres monatlich und danach alle zwei Monate kontrolliert werden.

### *Hypokaliämie, Flüssigkeitsretention und kardiovaskuläre Nebenwirkungen infolge eines Mineralokortikoid-Überschusses*

Akeega<sup>®</sup> kann aufgrund der erhöhten Mineralokortikoid-Spiegel infolge der CYP17-Inhibition (siehe Abschnitt 5.1) Hypokaliämie und Flüssigkeitsretention hervorrufen (siehe Abschnitt 4.8). Die gleichzeitige Gabe eines Kortikosteroids supprimiert die Ausschüttung des adrenokortikotropen Hormons (ACTH), wodurch die Inzidenz und die Schwere dieser Nebenwirkungen verringert werden. Vorsicht ist bei der Behandlung von Patienten geboten, deren Grunderkrankungen durch eine Hypokaliämie (z. B. Patienten unter Herzglykosiden) oder Flüssigkeitsretention (z. B. Patienten mit Herzinsuffizienz, schwerer oder instabiler Angina pectoris, kürzlich aufgetretenem Myokardinfarkt oder ventrikulärer Arrhythmie sowie bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung) verschlechtert werden könnten. Eine QT-Verlängerung wurde bei Patienten beobachtet, die eine Hypokaliämie im Zusammenhang mit einer Akeega-Behandlung entwickelten. Hypokaliämie und Flüssigkeitsretention sollen korrigiert und kontrolliert werden.

Vor Beginn der Behandlung von Patienten mit einem erheblichen Risiko für eine kongestive Herzinsuffizienz (z. B. Herzversagen oder kardiale Ereignisse wie ischämische Herzerkrankung in der Anamnese) soll eine Herzinsuffizienz behandelt und die Herzfunktion optimiert werden. Flüssigkeitsretention (Gewichtszunahme, periphere Ödeme) und andere Anzeichen und Symptome für eine kongestive Herzinsuffizienz sollen über drei Monate alle zwei Wochen und anschließend einmal im Monat kontrolliert und Anomalien korrigiert werden. Bei Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung in der Anamnese soll Akeega<sup>®</sup> mit Vorsicht angewendet werden.

Das Management kardialer Risikofaktoren (einschließlich Hypertonie, Dyslipidämie und Diabetes) soll bei Patienten, die Akeega<sup>®</sup> erhalten, optimiert werden und diese Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer Herzerkrankung überwacht werden.

Abirateronacetat, ein Bestandteil von Akeega, erhöht den Mineralokortikoid-Spiegel und birgt ein Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Ein Mineralokortikoid-Überschuss kann Hypertonie, Hypokaliämie und Flüssigkeitsretention hervorrufen. Eine vorangegangene Androgendeprivationstherapie (ADT) sowie fortgeschrittenes Alter sind zusätzliche Risiken für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Bei der Studie MAGNITUDE wurden Patienten mit klinisch signifikanter Herzerkrankung, nachgewiesen durch Myokardinfarkt, arterielle und venöse thrombotische Ereignisse in den letzten sechs Monaten, schwere oder instabile Angina pectoris oder Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV oder einer kardialen Ejektionsfraktion von < 50% ausgeschlossen. Patienten mit einer Herzinsuffizienz in der Anamnese sollen klinisch optimiert und eine angemessene Behandlung der Symptome eingeleitet werden. Bei einer klinisch signifikanten Abnahme der Herzfunktion ist ein Absetzen von Akeega<sup>®</sup> in Betracht zu ziehen.

### *Infektionen*

In der Studie MAGNITUDE traten schwere Infektionen, einschließlich COVID-19-Infektionen, mit tödlichem Ausgang bei mit Akeega<sup>®</sup> behandelten Patienten häufiger auf. Die

Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht werden. Schwere Infektionen können ohne Neutropenie und/oder Leukopenie auftreten.

#### *Lungenembolie (pulmonary embolism, PE)*

In der Studie MAGNITUDE wurden Fälle von PE bei Patienten, die mit Akeega® behandelt wurden, häufiger berichtet als in der Kontrollgruppe. Bei Patienten mit PE oder Venenthrombose in der Vorgeschichte besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko für ein erneutes Auftreten. Die Patienten sind auf klinische Anzeichen und Symptome einer PE zu überwachen. Wenn klinische Anzeichen einer PE auftreten, sollen die Patienten umgehend untersucht und anschließend angemessen behandelt werden.

#### *Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES)*

PRES ist eine seltene, reversible neurologische Erkrankung, die mit sich schnell entwickelnden Symptomen wie Krampfanfällen, Kopfschmerzen, verändertem Geisteszustand, Sehstörungen oder kortikaler Blindheit mit oder ohne damit verbundener Hypertonie einhergehen kann. Die Diagnose eines PRES erfordert eine Bestätigung durch Bildgebung des Gehirns, vorzugsweise Magnetresonanztomografie (MRT).

Es liegen Berichte über PRES bei Patientinnen vor, die 300 mg Niraparib (ein Bestandteil von Akeega) als Monotherapie bei Eierstockkrebs erhielten. In der Studie MAGNITUDE wurden bei Patienten mit Prostatakarzinom, die mit 200 mg Niraparib behandelt wurden, keine Fälle von PRES berichtet.

Im Falle eines PRES soll die Behandlung mit Akeega® dauerhaft abgesetzt und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

#### *Hepatotoxizität und Leberfunktionsstörung*

Hepatotoxizität wurde als wesentliches identifiziertes Risiko für Abirateronacetat, ein Bestandteil von Akeega, erkannt. Der Mechanismus der Hepatotoxizität von Abirateronacetat ist nicht vollständig geklärt. Patienten mit mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung (NCI-Klassifikation) sowie Patienten mit Child-Turcotte-Pugh Klasse B und C wurden von den Kombinationsstudien mit Akeega® ausgeschlossen.

In der Studie MAGNITUDE und allen klinischen Kombinationsstudien wurde das Risiko für eine Hepatotoxizität durch Ausschluss von Patienten mit einer Hepatitis oder signifikanten Veränderungen der Leberwerte (Gesamtbilirubin im Serum  $> 1,5 \times \text{ULN}$  oder direktes Bilirubin  $> 1 \times \text{ULN}$  und AST oder ALT  $> 3 \times \text{ULN}$ ) bei Baseline vermindert.

In klinischen Studien traten, obschon nur gelegentlich, deutlich erhöhte Leberwerte auf, die zu einer Unterbrechung oder dem Absetzen der Behandlung führten (siehe Abschnitt 4.8). Serum-Aminotransferase-Spiegel und Gesamtbilirubin sollen vor Beginn der Behandlung, in den ersten drei Monaten der Behandlung alle zwei Wochen und anschließend einmal im Monat bestimmt werden. Wenn nach einer Dosisunterbrechung mit der niedrigeren Dosis (zwei Tabletten) begonnen wird, soll die Leberfunktion wegen des Risikos einer erhöhten Abirateron-Exposition (siehe Abschnitt 5.2) sechs Wochen lang alle zwei Wochen überwacht werden,

bevor die regelmäßige Überwachung wieder aufgenommen wird. Wenn klinische Symptome oder Anzeichen auftreten, die auf eine Hepatotoxizität hindeuten, sollen Serum-Transaminasen umgehend bestimmt werden. Beim Auftreten erhöhter Aminotransferase-Spiegel bei mit Akeega® behandelten Patienten soll die Behandlung umgehend unterbrochen werden. Wenn es zu irgendeinem Zeitpunkt zu einem Anstieg von ALT oder AST über das 5-Fache des ULN kommt, soll die Behandlung mit Akeega® unterbrochen und die Leberfunktion engmaschig überwacht werden. Eine erneute Behandlung darf erst nach Rückgang der Leberwerte auf die Baseline-Werte des Patienten und mit einer reduzierten Dosierung erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Behandlung muss bei Patienten mit erhöhten ALT- oder AST-Werten  $> 20 \times \text{ULN}$  dauerhaft abgesetzt werden. Die Behandlung muss bei Patienten, die gleichzeitig eine Erhöhung von ALT  $> 3 \times \text{ULN}$  und ein Gesamtbilirubin  $> 2 \times \text{ULN}$  entwickeln, dauerhaft abgesetzt werden, wenn keine biliäre Obstruktion oder andere Ursachen für die gleichzeitige Erhöhung vorliegen.

Wenn Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung eine schwere Hepatotoxizität entwickeln (ALT oder AST 20-fach der ULN), muss die Behandlung mit Akeega® dauerhaft abgesetzt werden.

Patienten mit einer aktiven oder symptomatischen viralen Hepatitis wurden von klinischen Studien ausgeschlossen. Daher liegen keine Daten vor, die die Anwendung von Akeega® in dieser Population stützen.

Es hat sich gezeigt, dass eine mäßige Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B oder erhöhter AST-Wert und Gesamtbilirubin-Wert ( $[total\ bilirubin, TB] > 1,5 \times$  bis  $3 \times \text{ULN}$ ) die systemische Abirateron- und Niraparib-Exposition erhöht (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine Daten zur klinischen Sicherheit und Wirksamkeit zu Mehrfachgaben von Akeega® bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung vor. Die Anwendung von Akeega® ist bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung sorgfältig zu prüfen, wobei der Nutzen das mögliche Risiko eindeutig überwiegen soll (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Akeega® darf bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

#### *Hypoglykämie*

Es wurden Fälle von Hypoglykämie berichtet, wenn Abirateronacetat (ein Bestandteil von Akeega) plus Prednison oder Prednisolon von Patienten angewendet wurde, die bei einem vorbestehenden Diabetes Pioglitazon oder Repaglinid (metabolisiert durch CYP2C8) erhielten (siehe Abschnitt 4.5). Daher soll der Blutzuckerwert bei Patienten mit Diabetes überwacht werden.

#### *Myelodysplastisches Syndrom/akute myeloische Leukämie (MDS/AML)*

MDS/AML, darunter tödlich verlaufende Fälle, wurden in Studien zum Ovarialkarzinom bei Patientinnen berichtet, die 300 mg Niraparib (ein Bestandteil von Akeega) erhielten.

Bei Patienten, die mit 200 mg Niraparib und 1.000 mg Abirateronacetat plus Prednison oder Prednisolon behandelt wurden, wurden keine Fälle von MDS/AML beobachtet.

Bei Verdacht auf MDS/AML oder bei anhaltenden hämatologischen Toxizitäten, die nicht durch eine Unterbrechung der Behandlung oder eine Dosisreduzierung zurückgegangen sind, soll der Patient zur weiteren Beurteilung an einen Hämatologen überwiesen werden. Bei Bestätigung von MDS und/oder AML soll die Behandlung mit Akeega® dauerhaft abgesetzt und der Patient entsprechend behandelt werden.

#### *Absetzen von Kortikosteroiden und Absicherung von Stresssituationen*

Vorsicht ist geboten und eine Überwachung auf eine Insuffizienz der Nebennierenrinde soll erfolgen, wenn Patienten die Behandlung mit Prednison oder Prednisolon absetzen. Wenn die Behandlung mit Akeega® nach Absetzen der Kortikosteroide fortgeführt wird, sollen die Patienten auf Symptome eines Überschusses an Mineralokortikoiden überwacht werden (siehe Informationen oben).

Bei Patienten unter Prednison oder Prednisolon, die ungewohntem Stress ausgesetzt sind, kann eine erhöhte Dosis von Kortikosteroiden vor, während und nach der Stresssituation indiziert sein.

#### *Knochendichte*

Bei Männern mit metastasiertem fortgeschrittenem Prostatakarzinom kann eine verminderte Knochendichte auftreten. Die Anwendung von Abirateronacetat (einem Bestandteil von Akeega) zusammen mit einem Glukokortikoid könnte diesen Effekt verstärken.

#### *Erhöhtes Fraktur- und Mortalitätsrisiko in Kombination mit Radium-223-Dichlorid*

Die Behandlung mit Akeega® plus Prednison oder Prednisolon in der Kombination mit einer Ra-223-Behandlung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Grund hierfür ist ein erhöhtes Frakturrisiko und ein Trend zu einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Prostatakarzinom, wie in klinischen Studien zu Abirateronacetat, einem Bestandteil von Akeega, beobachtet wurde.

Es wird empfohlen, eine nachfolgende Behandlung mit Ra-223 nicht vor Ablauf von fünf Tagen nach der letzten Einnahme von Akeega® in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zu beginnen.

#### *Hyperglykämie*

Die Anwendung von Glukokortikoiden kann eine Hyperglykämie verstärken. Daher soll der Blutzucker-Wert bei Patienten mit Diabetes häufig gemessen werden.

#### *Einfluss auf die Skelettmuskulatur*

Es wurden keine Fälle von Myopathie und von Rhabdomyolyse bei mit Akeega® behandelten Patienten beobachtet. In Monotherapie-Studien mit Abirateronacetat (einem Bestandteil von Akeega) traten die meisten Fälle innerhalb der ersten sechs Monate der Behandlung auf und waren nach Absetzen von Abirateronacetat reversibel. Vorsicht ist geboten bei Patienten, die

gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die mit der Entstehung einer Myopathie/Rhabdomyolyse assoziiert sind.

#### *Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln*

Starke CYP3A4-Induktoren sollen aufgrund des Risikos einer verringerten Exposition von Abirateron während der Behandlung vermieden werden, es sei denn, es gibt keine therapeutische Alternative (siehe Abschnitt 4.5).

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen [gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation]**

#### ***Pharmakokinetische Wechselwirkungen***

Es wurde keine klinische Studie zur Bewertung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Akeega<sup>®</sup> durchgeführt. Wechselwirkungen, die in Studien mit einzelnen Bestandteilen von Akeega<sup>®</sup> (Niraparib oder Abirateronacetat) identifiziert wurden, bestimmen die Wechselwirkungen, die bei Akeega<sup>®</sup> auftreten können.

#### *Auswirkungen von anderen Arzneimitteln auf Niraparib oder Abirateronacetat*

##### *CYP3A4-Induktoren und -Inhibitoren*

Abirateron ist ein CYP3A4-Substrat. In einer klinischen Studie mit gesunden Probanden, die mit dem starken CYP3A4-Induktor Rifampicin 600 mg täglich über sechs Tage vorbehandelt wurden, gefolgt von einer Einzeldosis Abirateronacetat 1.000 mg, war die mittlere Plasma AUC<sub>∞</sub> von Abirateron um 55% verringert. Starke CYP3A4-Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, Phenobarbital, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) sollen während der Behandlung mit Akeega<sup>®</sup> vermieden werden, es sei denn, es gibt keine therapeutische Alternative (siehe Abschnitt 4.4).

In einer separaten klinischen Studie mit gesunden Probanden hatte die gleichzeitige Anwendung von Ketokonazol, einem starken CYP3A4-Inhibitor, keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Abirateron.

#### *Auswirkungen von Niraparib oder Abirateronacetat auf andere Arzneimittel*

##### *CYP2D6-Substrate*

Abirateron ist ein Inhibitor von CYP2D6. In einer klinischen Studie, die die Wirkung von Abirateronacetat plus Prednison (AAP) auf eine Einzeldosis des CYP2D6-Substrats Dextromethorphan untersuchte, war die systemische Exposition mit Dextromethorphan (AUC) um etwa 2,9-fach erhöht. Die AUC<sub>24</sub> für Dextromethorphan, den aktiven Metaboliten von Dextromethorphan, stieg um ca. 33% an. Bei Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite, die durch CYP2D6 metabolisiert werden, soll eine Reduzierung der Dosis in Betracht gezogen werden. Arzneimittel, die durch CYP2D6 metabolisiert werden, sind beispielsweise Metoprolol, Propranolol, Desipramin, Venlafaxin, Haloperidol, Risperidon, Propafenon, Flecainid, Codein, Oxycodon und Tramadol.



### *CYP2C8-Substrate*

Abirateron ist ein Inhibitor von CYP2C8. In einer klinischen Studie mit gesunden Probanden war die AUC von Pioglitazon, einem CYP2C8-Substrat, bei gleichzeitiger Gabe einer 1.000 mg Einzeldosis Abirateronacetat um 46% erhöht und die AUCs von M-III und M-IV, den aktiven Metaboliten von Pioglitazon, jeweils um 10% verringert. Patienten sollen aufgrund der Abirateronacetat-Komponente auf Anzeichen von Toxizität im Zusammenhang mit einem CYP2C8-Substrat mit enger therapeutischer Breite überwacht werden, wenn dieses gleichzeitig mit Akeega<sup>®</sup> angewendet wird. Beispiele für Arzneimittel, die durch CYP2C8 metabolisiert werden, sind Pioglitazon und Repaglinid (siehe Abschnitt 4.4).

### *Pharmakodynamische Wechselwirkungen*

Die Kombination von Akeega<sup>®</sup> mit Impfstoffen oder Immunsuppressiva wurde nicht untersucht.

Die Daten zu Niraparib in Kombination mit anderen zytotoxisch wirkenden Arzneimitteln sind begrenzt. Bei Anwendung von Akeega<sup>®</sup> in Kombination mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen, Immunsuppressiva oder mit anderen zytotoxisch wirkenden Arzneimitteln ist Vorsicht geboten.

### *Anwendung mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern*

Da eine Androgendeprivationstherapie das QT-Intervall verlängern kann, ist bei gleichzeitiger Anwendung von Akeega<sup>®</sup> mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, oder mit Arzneimitteln, die Torsades de Pointes induzieren können, wie Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin, Disopyramid) oder der Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), Methadon, Moxifloxacin, Antipsychotika etc., Vorsicht geboten.

### *Anwendung mit Spironolacton*

Spironolacton bindet an den Androgenrezeptor und kann die Werte des prostataspezifischen Antigens (PSA) erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung mit Akeega<sup>®</sup> wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit [gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation]**

### *Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen*

Es ist nicht bekannt, ob Bestandteile von Akeega<sup>®</sup> oder deren Metaboliten im Sperma vorhanden sind.

Während der Behandlung und in den vier Monaten nach der letzten Akeega-Dosis:

- Wenn der Patient mit einer schwangeren Frau sexuell aktiv ist, muss ein Kondom verwendet werden.
- Wenn der Patient mit einer Frau im gebärfähigen Alter sexuell aktiv ist, muss sowohl ein Kondom als auch eine andere zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

#### *Schwangerschaft*

Akeega<sup>®</sup> ist nicht zur Anwendung bei Frauen bestimmt (siehe Abschnitt 4.3).

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Akeega<sup>®</sup> bei Schwangeren vor. Aufgrund des Wirkmechanismus beider Bestandteile und der Erkenntnisse aus tierexperimentellen Studien mit Abirateronacetat kann Akeega<sup>®</sup> den Fetus schädigen. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität mit Niraparib durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).

#### *Stillzeit*

Akeega<sup>®</sup> ist nicht zur Anwendung bei Frauen bestimmt.

#### *Fertilität*

Es liegen keine klinischen Daten zur Fertilität bei der Anwendung von Akeega<sup>®</sup> vor. In tierexperimentellen Studien wurde die männliche Fertilität durch Niraparib oder Abirateronacetat vermindert. Diese Effekte waren jedoch nach Absetzen der Behandlung reversibel (siehe Abschnitt 5.3).

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen [gemäß Abschnitt 4.7 der Fachinformation]**

Akeega<sup>®</sup> hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei Patienten, die Akeega<sup>®</sup> einnehmen, können Asthenie, Fatigue, Schwindelgefühl oder Konzentrationsschwierigkeiten auftreten. Vorsicht ist geboten für Patienten bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen.

### **Nebenwirkungen [gemäß Abschnitt 4.8 der Fachinformation]**

#### *Zusammenfassung des Sicherheitsprofils*

Das allgemeine Sicherheitsprofil von Akeega<sup>®</sup> basiert auf Daten aus einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie, MAGNITUDE-Kohorte 1 (N = 212). Die häufigsten Nebenwirkungen aller Schweregrade, die in der Niraparib-plus-AAP-Gruppe bei > 10% auftraten, waren Anämie (50,0%), Hypertonie (33,0%), Obstipation (33,0%), Fatigue (29,7%), Übelkeit (24,5%), Thrombozytopenie (23,1%), Dyspnoe (17,9%), Rückenschmerzen (17,0%), verminderter Appetit (15,6%), Neutropenie (15,1%), Arthralgie (15,1%), Erbrechen (14,6%), Hypokaliämie (13,7%), Schwindelgefühl (12,7%), Schlaflosigkeit (11,3%), Hyperglykämie (11,8%) und Harnwegsinfektion (10,4%). Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen der Grade 3–4 waren Anämie (30,2%), Hypertonie (15,6%), Thrombozytopenie (7,5%), Neutropenie (6,6%) und erhöhte alkalische Phosphatase im Blut (5,7%).

#### *Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen*

Im Folgenden werden die in klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen nach ihrer Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ );

häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

In jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen in abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Tabelle 3-24: In klinischen Studien aufgetretene Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<u>Sehr häufig</u>	Harnwegsinfektion
	<u>Häufig</u>	Pneumonie, Bronchitis, Nasopharyngitis
	<u>Gelegentlich</u>	Urosepsis, Konjunktivitis
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<u>Sehr häufig</u>	Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie
	<u>Häufig</u>	Lymphopenie
	<u>Nicht bekannt</u>	Panzytopenie <sup>7</sup>
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	<u>Nicht bekannt</u>	Überempfindlichkeit (einschließlich Anaphylaxie) <sup>7</sup>
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<u>Sehr häufig</u>	verminderter Appetit, Hypokaliämie
	<u>Häufig</u>	Hypertriglyzeridämie
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<u>Sehr häufig</u>	Schlaflosigkeit
	<u>Häufig</u>	Depression, Angst
	<u>Gelegentlich</u>	Verwirrtheitszustand, kognitive Beeinträchtigung <sup>8</sup>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<u>Sehr häufig</u>	Schwindelgefühl
	<u>Häufig</u>	Kopfschmerzen
	<u>Gelegentlich</u>	Dysgeusie
	<u>Nicht bekannt</u>	posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES) <sup>7</sup>
<b>Herzerkrankungen</b>	<u>Häufig</u>	Tachykardie, Palpitationen, Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz <sup>1</sup> , Myokardinfarkt
	<u>Gelegentlich</u>	Angina pectoris <sup>2</sup> , QT-Verlängerung
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<u>Sehr häufig</u>	Hypertonie
	<u>Nicht bekannt</u>	hypertensive Krise <sup>7</sup>
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	<u>Nicht bekannt</u>	Nebenniereninsuffizienz <sup>9</sup>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<u>Sehr häufig</u>	Dyspnoe
	<u>Häufig</u>	Husten, Lungenembolie, Pneumonitis
	<u>Gelegentlich</u>	Epistaxis
	<u>Nicht bekannt</u>	allergische Alveolitis <sup>9</sup>

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<u>Sehr häufig</u>	Obstipation, Übelkeit, Erbrechen
	<u>Häufig</u>	Abdominalschmerz <sup>3</sup> , Dyspepsie, Diarrhoe, abdominelle Distension, Stomatitis, trockener Mund
	<u>Gelegentlich</u>	Schleimhautentzündung
Leber- und Gallenerkrankungen	<u>Häufig</u>	Hepatitis <sup>4</sup>
	<u>Gelegentlich</u>	akutes Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	<u>Häufig</u>	Ausschlag <sup>5</sup>
	<u>Gelegentlich</u>	Lichtempfindlichkeit
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	<u>Sehr häufig</u>	Rückenschmerzen, Arthralgie
	<u>Häufig</u>	Myalgie
	<u>Nicht bekannt</u>	Myopathie <sup>9</sup> , Rhabdomyolyse <sup>9</sup>
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<u>Häufig</u>	Hämaturie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<u>Sehr häufig</u>	Ermüdung, Asthenie
	<u>Häufig</u>	peripheres Ödem
Untersuchungen	<u>Sehr häufig</u>	alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Gewicht erniedrigt
	<u>Häufig</u>	Kreatinin im Blut erhöht, AST erhöht, ALT erhöht
	<u>Gelegentlich</u>	Gamma-Glutamyltransferase erhöht
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	<u>Sehr häufig</u>	Frakturen <sup>6</sup>
<sup>1</sup> Einschließlich kongestive Herzinsuffizienz, Cor pulmonale, linksventrikuläre Dysfunktion <sup>2</sup> Einschließlich koronare Herzkrankheit, akutes Koronarsyndrom <sup>3</sup> Einschließlich Schmerzen im Oberbauch <sup>4</sup> Einschließlich akute, fulminante Hepatitis, hepatische Zytolyse, Lebertoxizität <sup>5</sup> Einschließlich Ausschlag, Erythem, Dermatitis, makulopapulöser Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz <sup>6</sup> Einschließlich Osteoporose und osteoporosebedingte Frakturen <sup>7</sup> Nicht beobachtet mit Akeega. Berichtet aus Erfahrungen nach der Markteinführung von Niraparib-Monotherapie <sup>8</sup> Nicht beobachtet mit Akeega. Berichtet unter Niraparib-Monotherapie <sup>9</sup> Nicht beobachtet mit Akeega. Berichtet aus Erfahrungen nach der Markteinführung von Abirateron-Monotherapie Abkürzungen: PRES: posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom		

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### Hämatologische Toxizitäten

Hämatologische Toxizitäten (Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie) einschließlich Laborbefunden sind die häufigsten Nebenwirkungen, die auf Niraparib (einen Bestandteil von Akeega) zurückzuführen sind. Diese Toxizitäten traten im Allgemeinen innerhalb der ersten beiden Behandlungsmonate auf; die Häufigkeit nahm im Verlauf ab.

In der Studie MAGNITUDE und anderen Studien zu Akeega<sup>®</sup> waren die folgenden hämatologischen Parameter Einschlusskriterien: absolute Neutrophilenzahl (*absolute neutrophil count*, ANC)  $\geq 1.500$  Zellen/ $\mu\text{l}$ ; Blutplättchen  $\geq 100.000$  Zellen/ $\mu\text{l}$  und Hämoglobin  $\geq 9$  g/dl. Bei hämatologischen Nebenwirkungen erfolgten Laborwertkontrollen und Dosismodifizierungen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

#### *Anämie*

Anämie war in der Studie MAGNITUDE die häufigste Nebenwirkung (50,0%) und das am häufigsten beobachtete Ereignis der Grade 3-4 (30,2%). Die Anämie trat früh im Verlauf der Therapie auf (mediane Zeit bis zum Auftreten von 59 Tagen). In der Studie MAGNITUDE kamen bei 22,6% der Patienten Dosisunterbrechungen und bei 13,7% der Patienten Dosisreduktionen vor. Siebenundzwanzig Prozent der Patienten erhielten mindestens eine anämiebedingte Transfusion. Anämie führte bei einer relativ geringen Anzahl von Patienten (2,4%) zum Absetzen der Behandlung.

#### *Thrombozytopenie*

In der Studie MAGNITUDE wurde bei 23,1% der behandelten Patienten eine Thrombozytopenie berichtet, während bei 7,5% der Patienten eine Thrombozytopenie der Grade 3-4 auftrat. Die mediane Zeit von der ersten Dosis bis zum ersten Auftreten betrug 56 Tage. In der Studie MAGNITUDE wurde Thrombozytopenie mit Dosismodifizierungen (Unterbrechung bei 10,8% und Reduktion bei 2,8%) und bei Bedarf mit Thrombozytentransfusionen (2,4%) kontrolliert (siehe Abschnitt 4.2). Ein Absetzen der Behandlung erfolgte bei 0,5% der Patienten. In der Studie MAGNITUDE kam es bei 1,4% der Patienten zu einem nicht lebensbedrohlichen Blutungsereignis.

#### *Neutropenie*

In der Studie MAGNITUDE kam es bei 15,1% der Patienten zu einer Neutropenie, bei 6,6% der Patienten trat eine Neutropenie der Grade 3-4 auf. Die mediane Zeit von der ersten Dosis bis zum ersten Auftreten einer Neutropenie betrug 54 Tage. Neutropenie führte bei 6,6% der Patienten zu einer Unterbrechung der Behandlung und bei 1,4% zu einer Dosisreduktion. Es gab keine Behandlungsabbrüche aufgrund von Neutropenie. In der Studie MAGNITUDE hatten 0,9% der Patienten eine gleichzeitige Infektion.

#### *Hypertonie*

Hypertonie ist eine Nebenwirkung bei beiden Bestandteilen von Akeega<sup>®</sup> und Patienten mit unkontrollierter Hypertonie (anhaltender systolischer Blutdruck [*blood pressure*, BP]  $\geq 160$  mmHg oder diastolischer BP  $\geq 100$  mmHg) wurden in allen Kombinationsstudien ausgeschlossen. Hypertonie wurde bei 33% der Patienten berichtet, davon hatten 15,6% einen Grad  $\geq 3$ . Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Hypertonie betrug 60,5 Tage. Die Hypertonie wurde mit ergänzenden Arzneimitteln behandelt.

Bei Patienten soll der Blutdruck vor Beginn der Behandlung mit Akeega<sup>®</sup> kontrolliert werden. Der Blutdruck soll während der Behandlung überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

### *Kardiale Ereignisse*

In der Studie MAGNITUDE war die Inzidenz der unter Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse (*Treatment Emergent Adverse Events*, TEAEs) mit kardialen Störungen (aller Schweregrade) in beiden Gruppen ähnlich, mit Ausnahme der Kategorie Arrhythmie, in der unerwünschte Ereignisse (*adverse event*, AE) bei 13,7% der Patienten im Niraparib/AAP-Arm und bei 7,6% der Patienten im AAP-Arm beobachtet wurden (siehe Abschnitt 4.4). Die höhere Häufigkeit von Arrhythmien war größtenteils auf Ereignisse niedrigen Schweregrades wie Palpitationen, Tachykardien und Vorhoffarrhythmien zurückzuführen.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Arrhythmien betrug 105 Tage im Niraparib/AAP-Arm und 262 Tage im AAP-Arm. Arrhythmie-Ereignisse normalisierten sich bei 62% der Patienten im Niraparib/AAP-Arm und bei 63% der Teilnehmer im AAP-Arm.

Die Inzidenz von Herzinsuffizienz, akuter Herzinsuffizienz, chronischer Herzinsuffizienz und kongestiver Herzinsuffizienz betrug 2,4% im Niraparib/AAP-Arm gegenüber 1,9% im AAP-Arm. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des unerwünschten Ereignis von speziellem Interesse (*adverse event of special interest*, AESI) der Herzinsuffizienz betrug 206 Tage im Niraparib/AAP-Arm und 83 Tage im AAP-Arm. Herzinsuffizienz-Ereignisse normalisierten sich bei 20% der Patienten im Niraparib/AAP-Arm und bei 25% der Patienten im AAP-Arm.

Der gruppierte Begriff der ischämischen Herzerkrankung (einschließlich der bevorzugten Begriffe (*preferred terms*) Angina pectoris, akuter Myokardinfarkt, akutes Koronarsyndrom, instabile Angina pectoris und Arteriosklerose der Herzkranzgefäße) trat bei 4,2% der Patienten im Niraparib/AAP-Arm gegenüber 4,3% im AAP-Arm auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des AESI ischämische Herzerkrankung betrug 538 Tage im Niraparib/AAP-Arm und 257 Tage im AAP-Arm. Ereignisse einer ischämischen Herzerkrankung normalisierten sich bei 78% der Patienten in beiden Gruppen.

### *Hepatotoxizität*

Die Gesamtinzidenz der Hepatotoxizität in der Studie MAGNITUDE war in den Gruppen Niraparib-plus-AAP (12,7%) und Placebo-plus-AAP (12,8%) ähnlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Bei den meisten dieser Ereignisse handelte es sich um geringgradige Erhöhungen der Aminotransferasen. Ereignisse des Grad 3 traten bei 1,4% der Patienten auf und ein Ereignis des Grad 4 trat nur bei einem Patienten (0,5%) auf. Die Inzidenz von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (*serious adverse events*, SAE) betrug ebenfalls 0,9%. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Hepatotoxizität betrug in der Studie MAGNITUDE 34 Tage. Die Hepatotoxizität wurde bei 0,9% der Patienten mit einer Dosisunterbrechung und bei 0,5% der Patienten mit einer Dosisreduzierung kontrolliert. In der Studie MAGNITUDE setzten 0,5% der Patienten die Behandlung aufgrund von Hepatotoxizität ab.

### *Kinder und Jugendliche*

Bei Kindern und Jugendlichen wurden keine Studien mit Akeega<sup>®</sup> durchgeführt.

*Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen*

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

**Überdosierung [gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation]**

Es gibt keine spezifische Behandlung im Fall einer Überdosierung von Akeega. Im Falle einer Überdosierung soll der behandelnde Arzt allgemeine Supportivmaßnahmen einleiten und den Patienten symptomatisch behandeln, einschließlich der Überwachung hinsichtlich Arrhythmien, Hypokaliämie und Anzeichen und Symptomen einer Flüssigkeitsretention. Auch die Leberfunktion soll untersucht werden.

**Dauer der Haltbarkeit [gemäß Abschnitt 6.3 der Fachinformation]**

30 Monate

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung [gemäß Abschnitt 6.4 der Fachinformation]**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung [gemäß Abschnitt 6.6 der Fachinformation]**

Aufgrund seines Wirkmechanismus kann dieses Arzneimittel den sich entwickelnden Fetus schädigen. Daher sollen Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden könnten, Akeega<sup>®</sup> mit Schutzvorkehrungen, z. B. mit Handschuhen, handhaben (siehe Abschnitt 4.6).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Dieses Arzneimittel kann für die aquatische Umwelt ein Risiko darstellen (siehe Abschnitt 5.3).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

**3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Anhänge IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) und IIC (Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) der EPAR-Produktinformation zu Akeega® führen aus „[...]“

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von sechs Monaten nach der Zulassung vor.

[...]“

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Für das zu bewertende Arzneimittel wurde kein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedstaaten umzusetzen sind) zum EPAR erstellt.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*



Es bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### 3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Über die in Abschnitt 3.4 aufgeführten qualitätssichernden Informationen zur Anwendung hinaus ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### 3.4.5 Informationen zum Risk-Management-Plan

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Angaben stammen aus dem Risk-Management-Plan und beziehen sich auf die Zusammenfassung der in Teil III („Pharmacovigilance Plan including Post-Authorisation Safety Studies“) enthaltenen Informationen sowie der in Teil V.3. angegebenen Zusammenfassung für risikominimierende Aktivitäten („Summary of Risk Minimisation Measures and Pharmacovigilance Activities“). Es erfolgt eine Auflistung wichtiger identifizierter und fehlender Risiken. Soweit diese als ausreichend beschrieben in den produktspezifischen Informationstexten erachtet sind und somit unter die Kategorie „Routine risikominimierende Maßnahmen“ fallen, sind diese nicht Gegenstand weiterer Spezifizierung.

Tabelle 3-25: Auflistung der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

Risiko	Risikominimierende Maßnahmen	Pharmakovigilanz-aktivitäten
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Schwere Hypertonie	Routine risikominimierende Maßnahmen: Beschreibung/Information Fachinformation: Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 Gebrauchsinformation: Abschnitte 2 und 4	Routine Pharmakovigilanz Aktivitäten zusätzlich zur Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion: Keine. Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten:

<b>Risiko</b>	<b>Risikominimierende Maßnahmen</b>	<b>Pharmakovigilanz-aktivitäten</b>
	<p>Empfehlungen zur adäquaten Bluthochdruckkontrolle vor Beginn der Akeega-Behandlung, Überwachung des Blutdrucks während der Behandlung nach Plan und Korrektur und Kontrolle des Bluthochdrucks sind in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Fachinformation und Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation beschrieben.</p> <p>Eine Anweisung zur Unterbrechung der Behandlung und zum Management von Patienten, die Nebenwirkungen <math>\geq</math> Grad 3 entwickeln, ist in Abschnitt 4.2 der Fachinformation aufgeführt.</p> <p>Eine Anweisung, die Behandlung mit Akeega® dauerhaft abzusetzen und eine geeignete Therapie einzuleiten bei Patienten, die ein PRES entwickeln, ist in Abschnitt 4.4 der Fachinformation aufgeführt.</p> <p>Patienten, die einen plötzlichen Blutdruckanstieg, der ein medizinischer Notfall sein kann und zu Organschäden führen oder lebensbedrohlich sein kann, bemerken, sollen die Einnahme von Akeega® sofort beenden und umgehend ärztlichen Rat suchen, ist in Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation beschrieben.</p> <p>Verschreibungsstatus Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen.</p>	Keine.
<b>Wichtige potentielle Risiken</b>		
Myelodysplastisches Syndrom (MDS) / akute myeloide Leukämie (AML)	<p>Routine risikominimierende Maßnahmen: Beschreibung/Information Fachinformation: Abschnitt 4.4 Gebrauchsinformation: Abschnitt 2</p> <p>Anweisung, dass der Patient zur weiteren Beurteilung bei Verdacht auf MDS/AML oder bei anhaltenden hämatologischen Toxizitäten, die nicht durch eine Unterbrechung der Behandlung</p>	<p>Routine Pharmakovigilanz Aktivitäten zusätzlich zur Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion: Keine. Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten: Post Authorisation Safety Studie, um das Risiko für sekundäre primär maligne Erkrankungen einschließlich MDS/AML bei Patienten mit metastasiertem</p>

<b>Risiko</b>	<b>Risikominimierende Maßnahmen</b>	<b>Pharmakovigilanz-aktivitäten</b>
	<p>oder eine Dosisreduzierung zurückgegangen sind, an einen Hämatologen überwiesen werden soll, bei Bestätigung von MDS und/oder AML die Behandlung mit Akeega® dauerhaft abzusetzen und dass der Patient entsprechend behandelt werden soll, ist in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation beschrieben.</p> <p>Verschreibungsstatus</p> <p>Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen.</p>	<p>Prostatakarzinom, die mit Akeega® behandelt werden, (Abschlussbericht: 5 Jahre nach Beginn der Studie) zu charakterisieren.</p>
<p>sekundäre primär maligne Erkrankungen außer MDS und AML</p>	<p>Routine risikominimierende Maßnahmen:</p> <p>Verschreibungsstatus</p> <p>Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen.</p>	<p>Routine Pharmakovigilanz Aktivitäten zusätzlich zur Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion:</p> <p>Keine.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten:</p> <p>Post Authorisation Safety Studie, um das Risiko für sekundäre primär maligne Erkrankungen einschließlich MDS/AML bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom, die mit Akeega® behandelt werden, (Abschlussbericht: 5 Jahre nach Beginn der Studie) zu charakterisieren.</p>
<b>Fehlende Informationen</b>		
<p>Patienten mit Herzerkrankung, nachgewiesen durch Myokardinfarkt, arterielle und venöse thrombotische Ereignisse in den letzten sechs Monaten, schwere oder instabile Angina pectoris oder Herzerkrankung der NYHA-Klassen III oder IV oder einer kardialen Ejektionsfraktion von &lt; 50%</p>	<p>Routine risikominimierende Maßnahmen:</p> <p>Fachinformation, Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8</p> <p>Gebrauchsinformation, Abschnitte 2 und 4</p> <p>Die Anweisung, Akeega® bei Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung in der Anamnese mit Vorsicht anzuwenden, ist in Abschnitt 4.4 der Fachinformation aufgeführt.</p> <p>Eine Empfehlung, vor Beginn der Behandlung die Herzfunktion zu optimieren und kardiale Risikofaktoren zu behandeln, ist in Abschnitt 4.4 der der Fachinformation und Abschnitt 2</p>	<p>Routine Pharmakovigilanz Aktivitäten zusätzlich zur Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion:</p> <p>Keine.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten:</p> <p>Keine.</p>

Risiko	Risikominimierende Maßnahmen	Pharmakovigilanz-aktivitäten
	<p>der Gebrauchsinformation aufgeführt.</p> <p>Eine Empfehlung, Patienten während der Behandlung nach Plan auf Anzeichen und Symptome einer Herzerkrankung zu kontrollieren und Anomalien zu korrigieren ist in Abschnitt 4.4 der Fachinformation aufgeführt.</p> <p>Eine Anweisung zur Unterbrechung der Behandlung und Empfehlung zur Behandlung von Patienten, die Nebenwirkungen <math>\geq</math> Grad 3 entwickeln, sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation aufgeführt.</p> <p>Eine Empfehlung bei einer klinisch signifikanten Abnahme der Herzfunktion das Absetzen von Akeega® in Betracht zu ziehen, ist in Abschnitt 4.4 der Fachinformation aufgeführt.</p> <p>Patienten, die Muskelschwäche, Muskelzucken oder einen pochenden Herzschlag (Palpitationen) bemerken, sollen die Einnahme von Akeega® sofort beenden und umgehend ärztlichen Rat suchen, beschrieben in Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Verschreibungsstatus</p> <p>Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen.</p>	
<p>Abkürzungen: AML: Akute Myeloische Leukämie, MDS: Myelodysplastisches Syndrom, NYHA: New York Heart Association, PRES: Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom</p>		

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Zusammenstellung des Abschnittes 3.4 wurde unter Zugrundelegung der gültigen Fachinformation, des EPAR sowie des European Union Risk Management Plans erstellt (1-3).

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. EMA. *European Medicines Agency. SmPC – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Akeega 50 mg/500 mg Filmtabletten, Akeega 100 mg/500 mg Filmtabletten.* 2023 [abgerufen am: 19.10.2023].  
Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/akeega-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/akeega-epar-product-information_de.pdf).
2. 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).
3. Janssen-Cilag International NV. *European Union Risk Management Plan niraparib/abiraterone acetate fixed-dose combination tablet. Data lock point for current RMP 17 Jun 2022 Version number 1.4.* 2023.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-18 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	BRCA-Status	„Vor Beginn der Therapie mit Akeega muss ein positiver BRCA-Status mit einer validierten Testmethode nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1).“ (Seite 2, Abschnitt 4.2)	Ja
2	Großes Blutbild	„Zur Überwachung klinisch relevanter Veränderungen hämatologischer Parameter unter der Behandlung wird empfohlen, im ersten Monat wöchentlich und in den folgenden zwei Monaten alle zwei Wochen ein großes Blutbild durchzuführen, gefolgt von monatlichen Kontrollen während des ersten Jahres und dann alle zwei Monate während der verbleibenden Dauer der Behandlung.“ (Seite 7, Abschnitt 4.4) „Basierend auf individuellen Laborwerten kann eine wöchentliche Überwachung während des zweiten Monats indiziert sein.“ (Seite 7, Abschnitt 4.4)	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
3	Hämatologische Untersuchung	„Entwickelt ein Patient schwere, anhaltende, hämatologische Toxizitäten einschließlich Panzytopenie, die innerhalb von 28 Tagen nach einer Therapieunterbrechung nicht abklingen, ist Akeega abzusetzen.“ (Seite 7, Abschnitt 4.4) „Aufgrund des Risikos einer Thrombozytopenie sollen andere Arzneimittel, die bekanntermaßen die Thrombozytenzahl verringern, bei Patienten, die Akeega einnehmen, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8)“. (Seite 7, Abschnitt 4.4)	Ja
4	Blutdruck Messung	„Der Blutdruck soll unter der Behandlung mit Akeega in den ersten beiden Monaten mindestens wöchentlich, danach während des ersten Jahres monatlich und danach alle zwei Monate kontrolliert werden.“ (Seite 7, Abschnitt 4.4)	Ja
5	Kardiovaskuläre Kontrolle	„Eine QT-Verlängerung wurde bei Patienten beobachtet, die eine Hypokaliämie im Zusammenhang mit einer Akeega-Behandlung entwickelten. Hypokaliämie und Flüssigkeitsretention sollen korrigiert und kontrolliert werden.“ (Seite 7, Abschnitt 4.4) „Flüssigkeitsretention (Gewichtszunahme, periphere Ödeme) und andere Anzeichen und Symptome für eine kongestive Herzinsuffizienz sollen über drei Monate alle zwei Wochen und anschließend einmal im Monat kontrolliert und Anomalien korrigiert werden. Bei Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung in der Anamnese soll Akeega mit Vorsicht angewendet werden.“ (Seite 7, Abschnitt 4.4)	Ja
6	Überwachung von Lungenembolie Symptomatik	„Die Patienten sind auf klinische Anzeichen und Symptome einer PE zu überwachen. Wenn klinische Anzeichen einer PE auftreten, sollen die Patienten umgehend untersucht und anschließend angemessen behandelt werden.“ (Seite 8, Abschnitt 4.4)	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
7	Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES)	„Im Falle eines PRES soll die Behandlung mit Akeega dauerhaft abgesetzt und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.“ (Seite 8, Abschnitt 4.4)	Ja
8	Überwachung von Leberfunktionsstörungen	<p>„Wenn es zu irgendeinem Zeitpunkt zu einem Anstieg von ALT oder AST über das 5-Fache des ULN kommt, soll die Behandlung mit Akeega unterbrochen und die Leberfunktion engmaschig überwacht werden. Eine erneute Behandlung darf erst nach Rückgang der Leberwerte auf die Baseline-Werte des Patienten und mit einer reduzierten Dosierung erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).</p> <p>Die Behandlung muss bei Patienten mit erhöhten ALT- oder AST-Werten &gt; 20 x ULN dauerhaft abgesetzt werden. Die Behandlung muss bei Patienten, die gleichzeitig eine Erhöhung von ALT &gt; 3 x ULN und ein Gesamtbilirubin &gt; 2 x ULN entwickeln, dauerhaft abgesetzt werden, wenn keine biliäre Obstruktion oder andere Ursachen für die gleichzeitige Erhöhung vorliegen.</p> <p>Wenn Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung eine schwere Hepatotoxizität entwickeln (ALT oder AST 20-fach der ULN), muss die Behandlung mit Akeega dauerhaft abgesetzt werden.“ (Seite 8&amp;9, Abschnitt 4.4)</p>	Ja
9	Blutzuckerkontrolle	„Daher soll der Blutzuckerwert bei Patienten mit Diabetes überwacht werden.“ (Seite 9, Abschnitt 4.4)	Ja
<p>Abkürzungen: ALT: Alaninaminotransferase, AST: Aspartataminotransferase, BRCA: BReast CAncer Gene, etc.: et cetera, Nr: Nummer, PE: Pulmonary Embolism (Lungenembolie), PRES: Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom, ULN: Upper Limit of Normal (Obere Grenze des Normbereichs)</p>			

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Aktueller Stand der Fachinformation: 01.10.2023 (1).

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-26, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM*



*abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-26 bei.*

### **BRCA-Status**

Vor Einleitung der Niraparib/AAP-Therapie in der vorliegenden Indikation muss eine schädigende oder vermutet schädigende *BRCA1/2*-Mutation im Tumorgewebe und/oder Blut bestätigt werden (siehe Tabelle 3-26 Nr. 1 „BRCA-Status“). Dadurch ändert sich aufgrund des neuartigen Wirkmechanismus von Niraparib/AAP, der spezifisch auf die molekularbiologische Charakteristik des Tumors ausgerichtet ist, die Zielsetzung der genetischen Testung auf *BRCA1/2*-Mutationen. Bisher war eine Vortherapie mit einem NHT vorgeschrieben. Diese Vortherapie ist im Rahmen der Therapie mit Niraparib/AAP und der verbundenen Testung auf *BRCA1/2*-Mutationen nicht weiter notwendig und damit losgelöst von einer etwaigen Vortherapie. Die BRCA-Diagnostik im Tumorgewebe beim mCPRC kann durch Fachärzte für Pathologie auch über die Gebührenordnungsposition (GOP) 19453 oder 19456 zur Indikationsstellung einer gezielten medikamentösen Behandlung berechnet werden. Der Nachweis von BRCA-Mutationen im Tumorgewebe ist demnach im aktuell gültigen Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) möglich. Für die BRCA-Diagnostik in der Keimbahn beim mCPRC kann im Rahmen der Anwendung von Niraparib/AAP bei Patienten mit mCRPC die Gebührenordnungsposition (GOP) 11601 berechnet werden, die zusätzlich den Nachweis der Keimbahnmutationen zur Therapieplanung im vorliegenden Anwendungsgebiet ermöglicht.

Für die BRCA-Diagnostik z. B. im Blut mittels Liquid Biopsy (Test auf somatische Mutationen) muss allerdings zukünftig im Rahmen der Anwendung von Niraparib/AAP bei Patienten mit mCRPC eine abrechnungsfähige GOP im EBM Kapitel 19 enthalten sein, die zusätzlich den Nachweis der somatischen Mutationen zur Therapieplanung im vorliegenden Anwendungsgebiet ermöglicht.

### **Genetische Aufklärung der Patienten**

Patienten, die auf Mutationen der *BRCA1/2*-Gene getestet werden, sollte eine genetische Aufklärung gemäß den nationalen Vorschriften angeboten werden. Gemäß § 9 Gendiagnostikgesetz ist die betroffene Person über Wesen, Bedeutung und Tragweite der genetischen Untersuchung aufzuklären. Da nach der Zulassung von Niraparib/AAP für Patienten mit einem mCRPC der Nachweis der BRCA-Mutation (in der Keimbahn oder somatisch) zur Therapieplanung erfolgt, sollte eine berechnungsfähige GOP im EBM enthalten sein, die eine genetische Aufklärung durch den behandelnden Therapeuten erlaubt.

### **Bestimmung des HRR-Mutationsstatus**

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Stand der EBM-Version: 4. Quartal 2023 (2).

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Die Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der BRCA-Diagnostik mit dem Zweck der Therapieplanung im vorliegenden Anwendungsgebiet unterscheiden sich nicht von den Leistungen, die mit der GOP 11601 abgebildet sind. Ähnlich verhält es sich mit den Angaben bezüglich der genetischen Aufklärung. Die ärztlichen Leistungen des behandelnden Therapeuten unterscheiden sich nicht von den Leistungen, die unter GOP 11233 abgebildet sind.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. EMA. *European Medicines Agency. SmPC – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Akeega 50 mg/500 mg Filmtabletten, Akeega 100 mg/500 mg Filmtabletten.* 2023 [abgerufen am: 19.10.2023]. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/akeega-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/akeega-epar-product-information_de.pdf).
2. KBV. *Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM).* 2023 [abgerufen am: 23.10.2023]. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/ebm.php>.