

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Niraparib/Abirateronacetat (Akeega®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 07.11.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	27
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	32
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	34

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 4-: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens patientenrelevanter Endpunkte der Studie MAGNITUDE	21
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	32
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	32

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AA	Abirateronacetat
AAP	Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon
ADT	Androgendeprivationstherapie
AESI	Adverse Events of Special Interest (Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AR	Androgenrezeptor
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BICR	Blinded Independent Central Review (Beurteilung durch ein zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee)
BPI-SF	Brief Pain Inventroy-Short Form
BRCA1/2	BReast CAncer Gene 1/2
BSC	Best-Supportive Care
bzw.	beziehungsweise
COVID-19	Coronavirus disease 2019
CRPC	Castration-Resistant Prostate Cancer
CSR	Clinical Study Report
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EBRT	External Beam Radiotherapy (Externe Strahlentherapie)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D VAS	EuroQoL 5 Dimensions Visual Analogue Scale (Visuelle Analogskala)
EWB	Emotional Well-Being (Emotionales Wohlbefinden)
FA	Finale Analyse
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate
FACT-PCS	Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate Cancer Subscale

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

FAPSI-8	Functional Assessment of Cancer Therapy Prostate Cancer Symptom Index - 8 Item Version
FDC	Fixed-doses Combination (Fixdosiskombination)
FWB	Functioncal Well-Being (Funktionales Wohlbefinden)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GnRH-Analoga	Gonadotropin-Releasing-Hormonanalogen
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
HRR	Homologe Rekombinationsreparatur
IA1	Erste Zwischenanalyse
IA2	Zweite Zwischenanalyse
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
ICH	International Conference on Harmonisation
IDMC	Independent Data Monitoring Committee (Unabhängiges Data-Monitoring-Komitee)
INV	Investigator
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention To Treat
KI	Konfidenzintervall
LS	Low Strength
mCRPC	Metastatic castration-resistant prostate cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mHSPC	metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom)
N	Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population
n	Anzahl gültiger Ereignisse
NA	Nicht abschätzbar
NHA	New Generation Hormonal Agents (Neue Hormonpräparate)
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PARP	Poly-ADP Ribose Polymerase
PCS	Prostate Cancer Subscale
PFS	Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PRO	Patient Reported Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte)
PRS	Pain Related Subscale
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PT	Preferred Term nach MedDRA
PWB	Physical Well-Being (Physisches Wohlbefinden)
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte Kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
rPFS	radiographic Progression-Free Survival (Radiographisches Progressionsfreies Überleben)
RR	Relatives Risiko
RS	Regular Strength
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte mittlere Differenz
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SWB	Social/Family Well-Being (Soziales Wohlbefinden)
TCC	Time to Cytotoxic Chemotherapy (Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie)
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Events (unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse)
TOI	Trial-Outcome-Index
TSP	Time to Symptomatic Progression (Zeit bis zur symptomatischen Progression)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visual Analogue Scale (Visuelle Analogskala)
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Janssen-Cilag GmbH
Anschrift:	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Janssen-Cilag International NV
Anschrift:	Turnhoutseweg 30 B – 2340 Beerse Belgien

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Niraparib/Abirateronacetat Fixdosiskombination
Handelsname:	Akeega®
ATC-Code:	L01XK52
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	Abirateronacetat: 37290 Niraparibtosilat 1 H ₂ O: 41651
Pharmazentralnummer (PZN)	18391900 (50 mg/500 mg Tablette) 18391917 (100 mg/500 mg Tablette)
ICD-10-GM-Code	C61 (Bösartige Neubildung der Prostata)
Alpha-ID	I86600, I67972, I84534, I127421, I116424, I21705, I21713, I21711, I21708, I21573, I21706, I21707, I21710, I21721, I21709, I21712

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Akeega® wird angewendet mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCAl/2</i> -Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.	20. April 2023	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Mit dem „Notification Date“ gilt die Zulassung als erteilt.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A1	Erwachsene Patienten mit unvorbehandeltem mCRPC und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon</u> (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) <i>oder</i> • 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) <i>oder</i> • Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten mit <i>BRCA1/2</i>-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist) <i>oder</i> • Best-Supportive-Care (nur für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand [ECOG Performance Status ≥ 2])
A2	Erwachsene Patienten mit vorbehandeltem mCRPC und	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
	<i>BRCAl/2</i> -Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.	<ul style="list-style-type: none"> • Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist), • Enzalutamid (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet) und • Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist) unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des <i>BRCAl/2</i>-Mutationsstatus.
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Zur Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie nahm Janssen-Cilag GmbH am 25. Februar 2022 nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein Beratungsgespräch in Anspruch (Vorgangsnummer 2021-B-448). Der G-BA führte 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.

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

- Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon,
- Enzalutamid,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon.

Das Anwendungsgebiet von Akeega® hat sich nach dem G-BA Beratungsgespräch verändert und lautet nun: Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit 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 ist¹, jedoch für eine Patientenpopulation unabhängig des *BRCA1/2*-Mutationsstatus, geht Janssen-Cilag GmbH davon aus, dass für das Anwendungsgebiet von Akeega® eine ähnliche Fragestellung und Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) wie bei Lynparza® von Seiten des G-BA erwartet werden kann.

¹ 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.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Niraparib/AAP ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und *BRCA1/2*-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. Der G-BA unterteilt das Anwendungsgebiet in Erwachsene Patienten mit unvorbehandeltem (Anwendungsgebiet A1) und vorbehandeltem (Anwendungsgebiet A2) mCRPC und *BRCA1/2*-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. Im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen für das Anwendungsgebiet A1 auf der Basis vergleichender Studiendaten abgeleitet. Für das Anwendungsgebiet A2 liegen keine vergleichenden Studiendaten gegen die zVT vor.

Zielpopulation

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet A1 befinden sich in einer palliativen Therapiesituation. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird ein Zuschnitt der Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen herangezogen. Dieser umfasst nur Patienten mit mCRPC und *BRCA1/2*-Mutationen, die entweder bereits eine Vortherapie in Form einer Chemotherapie erhalten haben und mild oder asymptomatische Patienten ohne viszerale Metastasen, die keine vorherige taxanhaltige Chemotherapie erhalten haben, da diese Patienten für eine Chemotherapie als primäre Behandlungstherapie nicht in Frage kommen (siehe Modul 4 Abschnitt 4.3.1.2.1.2).

Es werden Ergebnisse aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit berichtet. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird in den jeweiligen Kategorien diskutiert.

Für die Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit wird der finale Datenschnitt (FA) betrachtet. Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des therapeutischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Morbidität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten *Zeit bis zur symptomatischen Progression*, *Zeit bis zur Schmerzprogression*, die (Items der) Symptomskalen des *BPI-SF*, *Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie* und *EQ-5D VAS* abgeleitet. Zudem werden die klinisch relevanten Endpunkte *radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS, primärer Endpunkt)* und *Zeit bis zur PSA-Progression* dargestellt. Für den ergänzend dargestellten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt *radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS, primärer Endpunkt)* wird zusätzlich der 1. Datenschnitt (IA1) betrachtet. Für die patientenberichteten Endpunkte werden die Ergebnisse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Niraparib/AAP herangezogen.

Für eine bestmögliche Näherung und Aussagesicherheit der Studienpopulation an die Indikation laut Zulassung wird die relevante Population auf Patienten mit einer *BRCA1/2*-Mutation beschränkt, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. Dabei folgt die Janssen-Cilag GmbH der Auffassung der EMA sowie den Diskussionen der klinischen Experten im Nutzenbewertungsverfahren von Lynparza®, 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 Chemotherapie aufgrund ihrer günstigeren Prognose und dem geringeren Behandlungsdruck, eine Chemotherapie ebenfalls noch nicht indiziert, anders als bei Patienten ohne vorherige Chemotherapie, die symptomatisch sind oder bei denen bereits viszerale Metastasen vorliegen. Der GBA hat ausweislich der tragenden Gründe im Beschluss zu Lynparza® im selben Anwendungsgebiet Unsicherheit hinsichtlich der (generellen) Zugehörigkeit von Patienten ohne vorherige Chemotherapie zum Anwendungsgebiet (Chemotherapie nicht klinisch indiziert) geäußert. Mit dem im vorliegenden Verfahren vorgenommenen Zuschnitt wird diese Unsicherheit bezüglich des Metastasierungsstatus und der Symptomatik dieser Patienten ohne vorherige Chemotherapie berücksichtigt. Die Zielpopulation umfasst daher nur Patienten mit mCRPC und *BRCA1/2*-Mutationen, die entweder bereits eine Vortherapie in Form einer Chemotherapie erhalten haben und mild oder asymptomatische Patienten ohne viszerale Metastasen, die keine vorherige Chemotherapie erhalten haben.

Mortalität

Gesamtüberleben

Zum finalen Datenschnitt sind in der Zielpopulation nach einer Nachbeobachtungsdauer von 35,96 Monaten insgesamt 44 Todesfälle (47,8%) im Niraparib/AAP-Arm und 55 Todesfälle (65,9%) im AAP-Arm aufgetreten.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich zum finalen Datenschnitt für die Zielpopulation ein signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsarmen zum Signifikanzniveau 5% (HR=0,62 [0,42; 0,91]; p=0,0157). Es zeigt sich eine bedeutsame und statistisch signifikante Verlängerung der Lebensdauer von im Median 7 Monaten sowie Reduktion des Sterberisikos um 38% gegenüber der zVT Abirateron.

Die Sensitivitätsanalyse zu COVID-19 für das *Gesamtüberleben* (OS) ergibt einen mit der Hauptanalyse vergleichbaren Effektschätzer (HR=0,56 [0,37; 0,84]; p=0,0048) mit einem medianen Überlebensvorteil von 13,3 Monaten. Die Konsistenz der Ergebnisse erhöht die Robustheit der Aussage zum Überlebensvorteil durch die Kombination aus Niraparib und Abirateron.

Morbidität

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des therapeutischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Morbidität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten *Zeit bis zur symptomatischen Progression*, die (Items der) Symptomskalen des *BPI-SF*, *Zeit bis zur Schmerzprogression*, *Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie* und *EQ-5D VAS* abgeleitet. Zudem werden die klinisch relevanten Endpunkte *radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS, primärer Endpunkt)* und *Zeit bis zur PSA-Progression* dargestellt.

Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS)

Für die *Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben* zeigt sich zum finalen Datenschnitt für die Zielpopulation ein signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsarmen zum Signifikanzniveau 5% (HR=0,48 [0,33; 0,69]; p<0,0001). Es zeigt sich eine bedeutsame und statistisch signifikante Reduktion des Progressionsrisikos um 52% gegenüber der zVT Abirateron. Es traten bei deutlich weniger Patienten im Niraparib/AAP-Arm (54,3%) radiographische Progressionen auf als im Kontrollarm (78,4%). Für Patienten im Niraparib/AAP-Arm lag das mediane rPFS bei 22,14 Monaten, wohingegen dieses für Patienten im Kontrollarm bereits nach 10,88 Monaten erreicht wurde.

Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP)

Für die *Zeit bis zur symptomatischen Progression* zeigt sich zum finalen Datenschnitt in der Zielpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Niraparib/AAP im Vergleich zu AAP mit einem HR von 0,51 [0,33; 0,79]; p=0,0027. Demnach verringert Niraparib/AAP das Risiko, eine symptomatische Krankheitsprogression zu erleiden, statistisch signifikant um 49% im Vergleich zu Abirateron. Dadurch zeigt sich eine Verlängerung der medianen Zeit bis zur symptomatischen Progression von mind. 26 Monaten, da der Median bis zum Behandlungsende nach 48 Monaten im Interventionsarm noch nicht erreicht wurde (Median Niraparib/AAP: N.A. vs. AAP: 21,22 Monate). Für die Betrachtung der Subskalen zeigen sich für alle Subskalen zum finalen Datenschnitt in der Zielpopulation konsistente gleichgerichtete Effekte.

Die Sensitivitätsanalyse des Endpunktes *Zeit bis zur symptomatischen Progression*, unter Hinzuziehung der Subskala *Zeit bis zur chronischen Opioidgabe*, zeigt einen mit der Hauptanalyse vergleichbaren Effektschätzer (HR=0,48 [0,31; 0,73]; p=0,0007). Die Konsistenz der Ergebnisse erhöht die Robustheit der Aussage zur Verlängerung der Zeit bis zur symptomatischen Progression durch die Kombination aus Niraparib und Abirateron.

Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie (TCC)

Die *Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie* konnte in der Zielpopulation unter Niraparib/AAP im Vergleich zum Kontrollarm statistisch signifikant verlängert werden. Das Risiko, im Beobachtungszeitraum eine Chemotherapie zu benötigen, war im Niraparib/AAP-Arm um 45% gegenüber dem Kontrollarm reduziert (HR=0,55 [0,34; 0,87]; p=0,0110).

Zeit bis zur PSA-Progression

Für die *Zeit bis zur PSA-Progression* zeigt sich zum finalen Datenschnitt für die Zielpopulation ein signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsarmen zum Signifikanzniveau 5% (HR=0,44 [0,29; 0,66]; $p < 0,0001$; Log-rank p-Wert $< 0,0001$). Es zeigt sich eine bedeutsame und statistisch signifikante Reduktion des Progressionsrisikos um 56% gegenüber der zVT Abirateron

Schmerzen

Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF)

In der Studie MAGNITUDE wurden für den *BPI-SF* zur Erhebung der Schmerzen die Analysen zur Verschlechterung der stärksten sowie durchschnittlichen Schmerzen und zur Verschlechterung der Beeinträchtigung durch Schmerzen durchgeführt. Der *BPI-SF* wird mit der Relevanzschwelle von 1,5 Punkten zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

Für den Endpunkt *BPI-SF – stärkster Schmerz – dauerhafte Verschlechterung* zeigt sich zum finalen Datenschnitt für die Zielpopulation ein signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsarmen (HR=0,43 [0,23; 0,81]; $p = 0,0089$).

Ebenfalls zeigt sich für den Endpunkt *BPI-SF – durchschnittlicher Schmerz – erste Verschlechterung* zum finalen Datenschnitt für die Zielpopulation ein signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsarmen (HR=0,66 [0,44; 0,99]; $p = 0,0439$).

EQ-5D VAS

Für die Auswertung des *EQ-5D VAS* zeigt sich zum finalen Datenschnitt in der Zielpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Armen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten des *FACT-P Gesamtscore* und insbesondere der Funktionskala *Pain-Related Score (PRS)* abgeleitet.

FACT-P

Für den Endpunkt *FACT-P (Pain-Related Scale, PRS) – dauerhafte Verschlechterung* zeigt sich zum finalen Datenschnitt für die Zielpopulation ein signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsarmen (HR=0,51 [0,27; 0,98]; $p = 0,0421$).

Sicherheit und Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)

Ergebnisse zum Endpunkt *unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* werden ergänzend dargestellt.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib/AAP und AAP bei *jedlichen unerwünschten Ereignissen*. Das HR beträgt 1,45 [1,07; 1,95], $p=0,0152$.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib/AAP und AAP bei *schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen*. Das HR beträgt 1,19 [0,72; 1,96], $p=0,4936$.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib/AAP und AAP bei *schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)*. Das HR beträgt 1,22 [0,85; 1,76], $p=0,2812$.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib/AAP und AAP bei *unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch (mind. eine Therapiekomponente) führen*. Das HR beträgt 1,69 [0,68; 4,18], $p=0,2555$.

SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Zum finalen Datenschnitt zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* der Kategorie *unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* nach der Behandlung mit Niraparib/AAP im Vergleich zu AAP. Das HR beträgt 1,68 [1,15; 2,44]; $p=0,0071$. Unter die *SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* fällt die PT *Obstipation*, für die sich ebenfalls ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Ereignissen der Kategorie *unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* ein Hazard Ratio von 1,93 [1,10; 3,38]; $p=0,0214$ zeigt. In den *schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* und *schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)* sowie bei den *unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen* zeigt sich für diese SOC und PT kein signifikanter Unterschied. Obstipation stellt als gastrointestinales Ereignis eine bekannte Nebenwirkung von PARP-Inhibitoren dar. Die unerwünschten Ereignisse können durch supportive Maßnahmen und entsprechende Medikation (beispielsweise Laxantien) gut behandelt werden.

SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Zum finalen Datenschnitt zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* der Kategorie *unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* und der Kategorie *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* nach der Behandlung mit Niraparib/AAP im Vergleich zu AAP. Das HR für die Kategorie *unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* beträgt 2,05 [1,29; 3,23]; $p=0,0022$. Das HR für die Kategorie *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)*

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

beträgt 3,74 [1,71; 8,19]; $p=0,0010$. In den *schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* sowie bei den *unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen* zeigt sich für diese SOC kein signifikanter Unterschied.

PT Anämie

Unter die SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* fällt die *PT Anämie*, für die sich ebenfalls jeweils ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Ereignissen der Kategorie *unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* und der Kategorie *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* zeigt. Für das *PT Anämie* beträgt das HR für die Kategorie *unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* 2,01 [1,20; 3,36]; $p=0,0082$. Das HR für die Kategorie *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* beträgt 3,77 [1,63; 8,72]; $p=0,0019$. In den *schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* sowie bei den *unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen* zeigt sich für diese PT kein signifikanter Unterschied.

Insgesamt ist die Nebenwirkung Anämie im mCRPC und im Rahmen der Behandlung mit einem PARP-Inhibitor bekannt und in der Regel gut behandelbar.

PT Thrombozytopenie

Unter die SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* fällt die *PT Thrombozytopenie*, für die sich ebenfalls jeweils ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Ereignissen der Kategorie *unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* zeigt. Für das *PT Thrombozytopenie* beträgt das Hazard Ratio für die Kategorie *unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* 2,54 [1,18; 5,47]; $p=0,0174$. In den *schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* sowie bei den *unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen* zeigt sich für diese PT kein signifikanter Unterschied.

In der Vergangenheit wurden Thrombozytopenien bereits beim Einsatz von Niraparib beobachtet und sind allgemein eine bekannte Nebenwirkung der PARP-Inhibitoren, die im klinischen Alltag gut behandelbar sind. In der Therapie gibt es ausreichend klinische Erfahrungen und therapeutische Möglichkeiten zum einfachen und schnellen Management durch z. B. Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung und ggf. einer Bluttransfusion zur Behandlung.

SOC Leber- und Gallenerkrankungen

Zum finalen Datenschnitt zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von *Leber- und Gallenerkrankungen* der Kategorie *unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* nach der Behandlung mit Niraparib/AAP im Vergleich zu AAP. Das HR beträgt 8,59 [1,10; 67,32]; $p=0,0406$. In den *schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* und *schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)* sowie bei den *unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen* zeigen sich für diese SOC und PT kein signifikanter Unterschied.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anämien

Unter der Behandlung mit Niraparib/AAP können hämatologische Nebenwirkungen auftreten. Ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Anämien) ist im Niraparib/AAP-Arm für die *jeglichen unerwünschten Ereignisse* bei 42 Patienten und im Abirateron-Arm bei 22 Patienten aufgetreten. Das HR beträgt 2,01 [1,20; 3,36]; p=0,0082.

Ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Anämien) ist im Niraparib/AAP-Arm für die *schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)* bei 25 Patienten und im Abirateron-Arm bei 7 Patienten aufgetreten. Das HR beträgt 3,77 [1,63; 8,72]; p=0,0019.

Thrombozytopenien

Ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Thrombozytopenien) ist im Niraparib/AAP-Arm für die *jeglichen unerwünschten Ereignisse* bei 24 Patienten und im Abirateron-Arm bei 9 Patienten aufgetreten. Das Hazard Ratio beträgt 2,54 [1,18; 5,47]; p=0,0174.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A1	Erwachsene Patienten mit unvorbehandeltem mCRPC und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.	Ja
A2	Erwachsene Patienten mit vorbehandeltem mCRPC und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.	Nein

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 4-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens patientenrelevanter Endpunkte der Studie MAGNITUDE

Nutzendimension/ Endpunkt	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/ AAP vs. AAP	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c		
Studie MAGNITUDE							
Mortalität							
Gesamtüberleben (OS)							
Zielpopulation	44/92 (47,8%)	35,88 [29,21; NA]	58/88 (65,9%)	28,29 [20,80; 32,39]	0,62 [0,42; 0,91] p=0,0157	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	
Sensitivitätsanalyse – COVID-19	39/92 (42,4%)	41,86 [30,36; NA]	57/88 (64,8%)	28,55 [21,45; 32,39]	0,56 [0,37; 0,84] p=0,0048		
Morbidität							
Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS, primärer Endpunkt) (ergänzend dargestellt)							
Zielpopulation (rPFS nach BICR, 1. Datenschnitt (IA1)) ^e	31/92 (33,7%)	19,52 [14,98; NE]	51/88 (58,0%)	10,91 [8,35; 13,93]	0,46 [0,29; 0,72] p=0,0007	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	
Zielpopulation (rPFS nach INV, finaler Datenschnitt (FA)) ^f	50/92 (54,3%)	22,14 [18,43; 28,71]	69/88 (78,4%)	10,88 [8,31; 13,80]	0,48 [0,33; 0,69] p<0,0001		
Sensitivitätsanalyse – COVID-19	47/92 (51,1%)	22,14 [19,22; 29,27]	69/88 (78,4%)	10,88 [8,31; 13,80]	0,45 [0,31; 0,66] p<0,0001		
Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP)							
Zielpopulation	33/92 (35,9%)	NA [36,24; NA]	49/88 (55,7%)	21,22 [17,28; 28,91]	0,51 [0,33; 0,79] p=0,0027		
Sensitivitätsanalyse – chronische Opioidgabe ^e	35/92 (38,0%)	NA [29,86; NA]	54/88 (61,4%)	18,43 [15,24; 27,47]	0,48 [0,31; 0,73] p=0,0007		
Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse							

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension/ Endpunkt	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/ AAP vs. AAP	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	
Zielpopulation	16/92 (17,4%)	NA [NA; NA]	17/88 (19,3%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,41; 1,60] p=0,5402	
Zeit bis zu einer externen Strahlentherapie (External Beam Radiotherapy [EBRT]) bei skelettalen Symptomen						
Zielpopulation	12/92 (13,0%)	NA [NA; NA]	18/88 (20,5%)	NA [NA; NA]	0,53 [0,25; 1,10] p=0,0884	
Zeit bis zum tumorbedingten orthopädisch-chirurgischen Eingriff						
Zielpopulation	0/92 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/88 (1,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p=0,9975	
Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen						
Zielpopulation	9/92 (9,8%)	NA [NA; NA]	26/88 (29,5%)	NA [35,81; NA]	0,28 [0,13; 0,59] p=0,0009	
Zeit bis zum Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe						
Zielpopulation	5/92 (5,4%)	NA [NA; NA]	6/88 (6,8%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,23; 2,50] p=0,6534	
Zeit bis zur Schmerzprogression						
Zielpopulation	34/92 (37,0%)	NA [22,14; NA]	41/88 (46,6%)	18,46 [12,98; NA]	0,72 [0,45; 1,14] p=0,1558	
BPI-SF						
BPI-SF – stärkster Schmerz – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5						
Zielpopulation	15/92 (16,3%)	NA [NA; NA]	28/88 (31,8%)	34,99 [30,62; NA]	0,43 [0,23; 0,81] p=0,0089	
BPI-SF – durchschnittlicher Schmerz – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5						
Zielpopulation	46/92 (50,0%)	16,62 [12,81; 33,15]	50/88 (56,8%)	14,85 [9,23; 18,46]	0,66 [0,44; 0,99] p=0,0439	
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie (ergänzend dargestellt)						
Zielpopulation	31/92 (33,7%)	NA [31,44; NA]	43/88 (48,9%)	25,00 [17,91; NA]	0,55 [0,34; 0,87] p=0,0110	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension/ Endpunkt	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/ AAP vs. AAP	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	
Zeit bis zur PSA-Progression (ergänzend dargestellt)						
Zielpopulation	44/92 (47,8%)	24,80 [16,53; NA]	58/88 (65,9%)	9,23 [6,50; 14,75]	0,44 [0,29; 0,66] p<0,0001	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
FACT-P (Pain-related Scale, PRS)						
FACT-P (PRS) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 2,4						
Zielpopulation	15/92 (16,3%)	NA [NA; NA]	24/88 (27,3%)	34,37 [32,79; NA]	0,51 [0,27; 0,98] p=0,0421	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Sicherheit und Verträglichkeit						
UE (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt)						
Zielpopulation	92/92 (100,0%)	0,49 [0,26; 0,49]	87/88 (98,9%)	0,61 [0,49; 1,38]	1,45 [1,07; 1,95] p=0,0152	
Schwerwiegende UE (SUE)						
Zielpopulation	39/92 (42,4%)	30,09 [21,72; NA]	26/88 (29,5%)	33,41 [21,52; NA]	1,19 [0,72; 1,96] p=0,4936	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)						
Zielpopulation	65/92 (70,7%)	4,50 [2,69; 12,39]	53/88 (60,2%)	10,25 [5,91; 16,69]	1,22 [0,85; 1,76] p=0,2812	
UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)						
Zielpopulation	15/92 (16,3%)	NA [38,21; NA]	7/88 (8,0%)	NA [NA; NA]	1,69 [0,68; 4,18] p=0,2555	weder Zusatznutzen noch geringerer Nutzen belegt
UE von besonderem Interesse (Anämie)						
UE (unabhängig vom Schweregrad)						
Zielpopulation	42/92 (45,7%)	34,33 [10,25; NA]	22/88 (25,0%)	NA [NA; NA]	2,01 [1,20; 3,36] p=0,0082	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)						
Zielpopulation	25/92 (27,2%)	NA [34,33; NA]	7/88 (8,0%)	NA [NA; NA]	3,77 [1,63; 8,72] p=0,0019	
UE von besonderem Interesse (Thrombozytopenie)						

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension/ Endpunkt	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/ AAP vs. AAP	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	
UE (unabhängig vom Schweregrad)						
Zielpopulation	24/92 (26,1%)	NA [NA; NA]	9/88 (10,2%)	NA [NA; NA]	2,54 [1,18; 5,47] p=0,0174	
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
UE (unabhängig vom Schweregrad)						
Zielpopulation	53/92 (57,6%)	13,01 [4,60; 22,11]	28/88 (31,8%)	NA [22,11; NA]	2,05 [1,29; 3,23] p=0,0022	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)						
Zielpopulation	29/92 (31,5%)	NA [34,33; NA]	8/88 (9,1%)	NA [NA; NA]	3,74 [1,71; 8,19] p=0,0010	
PT Anämie						
UE (unabhängig vom Schweregrad)						
Zielpopulation	42/92 (45,7%)	34,33 [10,25; NA]	22/88 (25,0%)	NA [NA; NA]	2,01 [1,20; 3,36] p=0,0082	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)						
Zielpopulation	25/92 (27,2%)	NA [34,33; NA]	7/88 (8,0%)	NA [NA; NA]	3,77 [1,63; 8,72] p=0,0019	
PT Thrombozytopenie						
UE (unabhängig vom Schweregrad)						
Zielpopulation	24/92 (26,1%)	NA [NA; NA]	9/88 (10,2%)	NA [NA; NA]	2,54 [1,18; 5,47] p=0,0174	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
UE (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt)						
Zielpopulation	65/92 (70,7%)	1,81 [0,92; 5,49]	47/88 (53,4%)	8,57 [5,22; NA]	1,68 [1,15; 2,44] p=0,0071	
PT Obstipation						
UE (unabhängig vom Schweregrad)						
Zielpopulation	35/92 (38,0%)	NA [17,97; NA]	19/88 (21,6%)	NA [NA; NA]	1,93 [1,10; 3,38] p=0,0214	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension/ Endpunkt	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/ AAP vs. AAP	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	
SOC Leber- und Gallenerkrankungen						
UE (unabhängig vom Schweregrad)						
Zielpopulation	10/92 (10,9%)	NA [NA; NA]	1/88 (1,1%)	NA [NA; NA]	8,59 [1,10; 67,32] p=0,0406	
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an.</p> <p>d: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test.</p> <p>e: Analysezeitpunkt: 1. Interimsanalyse 8. Oktober 2020 (IA1).</p> <p>f: Analysezeitpunkt: Finaler Datenschnitt 15. Mai 2023 (FA).</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, BICR: Blinded Independent Central Review (Beurteilung durch ein zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee), BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form, BRCA1/2: BREast CANcer Gene 1/2, COVID-19: Coronavirus disease 2019, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, EBRT: External Beam Radiotherapy (Externe Strahlentherapie), FA: Finale Analyse, FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, HR: Hazard Ratio, IA1: Erste Zwischenanalyse, inkl.: inklusive, INV: Investigator, KI: Konfidenzintervall, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, NA: Nicht abschätzbar, OS: Overall Survival (Gesamtüberleben), PRS: Pain Related Subscale, PSA: Prostataspezifisches Antigen, PT: Preferred Term nach MedDRA, rPFS: radiographic Progression-Free Survival (Radiographisches Progressionsfreies Überleben), SOC: System Organ Class nach MedDRA, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TSP: Time to Symptomatic Progression (Zeit bis zur symptomatischen Progression), UE: Unerwünschtes Ereignis, vs.: versus</p>						

Gesamtschau

Für das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet A1 „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 therapierelevanten 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 für die patientenrelevanten Endpunkte 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

durchschnittlichen Schmerzes gemessen mittels *BPI-SF*. Ebenso zeigt sich eine nachhaltige Verbesserung in den klinisch relevanten Endpunkten *Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS)* und *Zeit bis zur PSA-Progression*. Dies führt zu einem Hinauszögern einer nachfolgenden zytotoxischen Krebsbehandlung sowie 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 Ergebnisse in der Studie MAGNITUDE. Die unerwünschten Ereignisse sind im Allgemeinen nur von kurzer Dauer und 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.

In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz ergibt sich für das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet A1 ein **Hinweis auf einen beträchtlicher Zusatznutzen** für Niraparib/AAP im Vergleich zu AAP.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Niraparib/AAP ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und *BRCA1/2*-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

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. 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. Es wird von einer medianen Überlebenszeit von unter 3 Jahren ausgegangen, 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. 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. 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.

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. Besonders die Beteiligung des Knochenmarks durch Metastasen und dadurch bedingte Anämien und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Thrombozytopenien können zu einer Verschlechterung der Lebensqualität und als Folge der Schmerzentwicklung zu eingeschränkter Mobilität der Patienten beitragen. Neben organbezogenen Symptomen, wie z. B. Harnsymptome, wie Harnverhalt, Hydronephrose, 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. 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.

Forschung und Versorgung konzentrieren sich zunehmend im Prostatakarzinom auch auf Therapien im Bereich der Präzisionsmedizin. 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. 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. 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 für das mCRPC erhalten, sodass Niraparib/AAP die erste Therapie im mCRPC für diese Patienten darstellt. Während die derzeitigen therapeutischen Ansätze mit einer NHS wie AAP oder Enzalutamid oder eine Therapie mit Docetaxel, mit einem Überlebensvorteil in Verbindung gebracht werden und das Fortschreiten der Erkrankung verzögern, 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. Trotz der Fortschritte bei der Behandlung von mCRPC in den letzten 10 Jahren mit Taxanen und NHS besteht in dieser Patientengruppe ein hoher ungedeckter Bedarf. Das Prostatakarzinom gehört bisher zu den Indikationen mit den am wenigsten verfügbaren Optionen an zielgerichteten Therapien. 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; $p < 0,0001$). 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. 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. 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. 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. Aktuell ist keine zielgerichtete Therapie zur Behandlung von Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen in der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom als Erstlinientherapie unabhängig der Vortherapie empfohlen. Der Poly (Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase (PARP)-Signalweg wurde als potenzieller Angriffspunkt bei Patienten mit einem Prostatakarzinom identifiziert, die *BRCA1/2*-Mutationen aufweisen. Ein verbessertes Ansprechen und eine erhöhte Tumoraktivität auf PARPs ist bereits in anderen Indikationen und im mCRPC, jedoch nur für die *BRCA1/2*-Gene im weiteren Therapieverlauf nach einem NHS Progress, bekannt.

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. 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). 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 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 der Keimbahn auf *BRCA*-Mutationen als Basis für die Behandlungsentscheidung empfohlen. Für die Therapieeinleitung ist die molekulare Diagnostik des Tumorgewebes und der 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*-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 Verlängerung der Überlebenszeit ist in der Behandlung und Leitlinienempfehlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms als wichtigstes Therapieziel anzusehen. Die Patienten in der Zielpopulation profitieren für die patientenrelevanten Endpunkte 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 zeigt sich eine nachhaltige Verbesserung in den klinisch relevanten Endpunkten *Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS)* und *Zeit bis zur PSA-Progression*. Dies führt zu einem Hinauszögern einer nachfolgenden zytotoxischen Krebsbehandlungen sowie 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 Ergebnisse in der Studie MAGNITUDE. 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.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A1	mCRPC und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, nicht vorbehandelt	602-783
A2	mCRPC und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, vorbehandelt	175-228

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A1	mCRPC und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, nicht vorbehandelt	Erwachsene Patienten mit unvorbehandeltem 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
A2	mCRPC und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, vorbehandelt	Erwachsene Patienten mit vorbehandeltem 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

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A1	Erwachsene Patienten mit unvorbehandeltem mCRPC und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.	78.940,68 € bis 81.208,03 €
A2	Erwachsene Patienten mit vorbehandeltem mCRPC und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.	

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 Abkürzungen: BRCA1/2: BReast Cancer Gene 1/2, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit unvorbehandeltem mCRPC und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.	AAP (+ konventionelle ADT (s. u.) und Glukokortikoide als Begleittherapie)	Erwachsene Patienten mit unvorbehandeltem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.	2.879,64 € bis 5.146,99 €
		Enzalutamid (+ konventionelle ADT als Begleittherapie)		41.217,57 € bis 43.470,50 €
		Olaparib		58.206,42 €
		BSC		Patientenindividuell
B	Erwachsene Patienten mit vorbehandeltem mCRPC und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.	AAP (+ konventionelle ADT (s. u.) und Glukokortikoide als Begleittherapie)	Erwachsene Patienten mit vorbehandeltem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.	2.879,64 € bis 5.146,99 €
		Enzalutamid (+ konventionelle ADT als Begleittherapie)		41.217,57 € bis 43.470,50 €
		Olaparib		58.206,42 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</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, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, Dosierung, Gegenanzeigen, Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen gemäß Fachinformation. Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung von Akeega® 50 mg/500 mg, 100 mg/500 mg Filmtabletten sind der behördlich genehmigten Fachinformation (Stand: April 2023) entnommen.

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

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte

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.

Empfohlene Kontrollen

Vor Beginn der Therapie muss ein positiver BRCA-Status mit einer validierten Testmethode nachgewiesen werden.

Vor Therapiebeginn und regelmäßig während der Therapie: Großes Blutbild, Leberwerte (Serum-Aminotransferase-Spiegel (ALT, AST), Gesamtbilirubin), Blutdruck, bei Diabetikern Blutzucker; wenn angezeigt Flüssigkeitsretention, Kontrolle des Kalium-Spiegels (Hypokaliämie); ferner vor Behandlungsbeginn: Behandlung einer Herzinsuffizienz und Optimierung der Herzfunktion; während der Therapie: Management kardialer Risikofaktoren (einschließlich Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes), Überwachung der Nierenfunktion, Anzeichen von Infektionen, Lungenembolie. Die genaue Beschreibung der Kontrollen vor Beginn und während der Therapie ist in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Fachinformation beschrieben, ebenso wie Anweisungen zum Umgang mit Toxizitäten, zu entsprechenden Maßnahmen wie einer Dosisreduktion, Unterbrechung bzw. einem Abbruch der Therapie.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) gewährleistet ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem, das eine fortlaufende Überwachung der Arzneimittelsicherheit in allen Phasen der klinischen Entwicklung und während der Vermarktung des Arzneimittels sicherstellt. Alle Maßnahmen und Pharmakovigilanzaktivitäten für Akeega sind im EU-Risk-Management-Plan beschrieben.

Risikomanagement-Plan (RMP) und zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der MAH führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Der Risikomanagementplan von Akeega® 50 mg/500 mg, 100 mg/500 mg Filmtabletten geht auf folgende Risiken näher ein:

Wichtige identifizierte Risiken:

- Schwere Hypertonie

Wichtige potenzielle Risiken:

- Myelodysplastisches Syndrom (MDS) / akute myeloide Leukämie (AML)
- sekundäre primär maligne Erkrankungen außer MDS und AML

Fehlende Informationen:

- 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 < 50%