

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

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

*Niraparib/Abirateronacetat (Akeega®)*

Janssen-Cilag GmbH

**Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 07.11.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel.....	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels .....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete.....	14
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	14
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete.....	15
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	16
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	16

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: DNA-Reparaturmechanismen.....	9
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	15
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	15

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Bindung des PARP-Reparaturkomplexes an die geschädigte DNA und Dissoziation. Modifiziert nach Dziadkowiec et al. 2016 (19).....	10
Abbildung 2-2: Mechanismus der PARP-Inhibition in einer Zelle mit/ohne HRR-Mutation. Eigene Darstellung in Anlehnung an Sonnenblick et al. 2015 (23). .....	11
Abbildung 2-3: Abirateron hemmt die Androgenbiosynthese im Hoden, der Nebennierenrinde und in den Prostatakarzinom-Zellen (modifiziert nach Cheng et al. 2009 (37)). .....	12

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AAP	Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon
ADP	Adenosindiphosphat
AR	Androgenrezeptor
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BER	Basenexzisionsreparatur
<i>BRCA1</i>	BReast CAncer Gene 1
<i>BRCA2</i>	BReast CAncer Gene 2
<i>CDK12</i>	Cyclin-Dependent Kinase 12
<i>CHEK2</i>	Checkpoint Kinase 2 gene
CYP17	17 $\alpha$ -Hydroxylase/C17,20-lyase
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
DSB	Double-Strand Breaks (Doppelstrangbruch)
<i>FANCA</i>	Fanconi Anemia Complementation Group A gene
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormonanalagon
<i>HDAC2</i>	Histone Deacetylase 2 gene
HRD	Homologe Rekombinationsdefizienz
HRR	Homologe Rekombinationsreparatur
inkl.	inklusive
LNCaP	Lymph Node Carcinoma of the Prostate
LuCaP	Lu Carcinoma of the Prostate
mCRPC	metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
MMR	Mismatch Repair (Basenfehlpaarungsreparatur)
mPCA	Metastatic Prostate Cancer (metastasiertes Prostatakarzinom)
NER	Nukleotidexzisionsreparatur
NHEJ	Non-homologous End Joining (Nicht-homologe Reparatur)
Niraparib/AAP	Niraparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon
<i>PALB2</i>	Partner and Localizer of <i>BRCA2</i> gene

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

PARP	Poly-ADP Ribose Polymerase
PZN	Pharmazentralnummer
RAD51	RAD51 Rekombinase
rPFS	radiographic Progression-Free Survival (Radiographisches Progressionsfreies Überleben)
SSB	Single-Strand Breaks (Einzelstrangbrüche)

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

*Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.*

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (AAP)</b>
<b>Handelsname:</b>	Akeega® 50 mg/500 mg Tablette Akeega® 100 mg/500 mg Tablette
<b>ATC-Code:</b>	L01XK52
Abkürzungen: mg: Milligramm	

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
18391900	EU/1/23/1722/001	50 mg/500 mg Tablette	56 Filmtabletten
18391917	EU/1/23/1722/002	100 mg/500 mg Tablette	56 Filmtabletten
Abkürzungen: EU: Europäische Union, mg: Milligramm, PZN: Pharmazentralnummer			

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

#### Androgenabhängigkeit des Prostatakarzinoms: Hauptfaktor bei der Entstehung und Fortschreiten des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom gilt als primär hormonabhängiger Tumor und bezieht seine Wachstumssignale vornehmlich über den Androgen-Rezeptor-(AR), einen Transkriptionsfaktor, der für das Wachstum und Fortschreiten des Prostatakarzinoms entscheidend ist (1, 2). Der AR ist ein nukleärer Hormonrezeptor, der durch das Androgen Testosteron aktiviert wird. Dieser induziert im Zellkern die Transkription von Zielgenen, die u. a. für das Zellwachstum verantwortlich sind (3). Aufgrund dieser Androgenabhängigkeit stellt für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) die gezielte AR-gerichtete Behandlung einen zentralen therapeutischen Ansatz dar. Der derzeitige Behandlungsstandard für Patienten mit mCRPC beinhaltet Therapien, die an unterschiedlichen Stellen in der AR-Signalkaskade eingreifen, einschließlich des Androgen-Biosynthese-Inhibitors Abirateronacetat oder des AR-Antagonisten Enzalutamid (4, 5).

#### Veränderungen in den homologen Rekombinationsreparatur (HRR)-Genen beim metastasierten Prostatakarzinom (mPCA)

Zusätzlich zur Androgenabhängigkeit wird bei bis zu 30% der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom eine HRR-Genveränderung (Mutation) festgestellt (6-9). Diese Mutationen können somatisch auftreten oder sind als Keimbahnmutation nachweisbar (10). HRR ist der Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid, DNA)-Reparaturweg, der beim Prostatakarzinom am häufigsten gestört ist (11). Diese HRR-Mutationen wirken als onkogene Treiber und sind bei Patienten mit mCRPC und Mutationen in HRR-relevanten Genen wie z. B. *BRCA1* und *BRCA2* mit einer schlechteren Prognose assoziiert: Studien zeigen, dass diese Patienten ein geringeres Ansprechen auf eine alleinige AR-gerichtete Behandlung im Vergleich zu Patienten ohne HRR-Mutationen haben; die Patienten haben dadurch einen raschen Fortschritt der Erkrankung und ein verkürztes Gesamtüberleben (7-9).

Bei Patienten die eine HRR-Mutation (z. B. *BRCA1/2*) aufweisen wurde der Poly(Adenosindiphosphat [ADP]-Ribose)Polymerase (PARP)-Signalweg als potentieller Angriffspunkt für die Behandlung mit einem PARP-Inhibitor wie Niraparib identifiziert. Zum

besseren Verständnis der HRR-Mutationen, wie z. B. in den Genen *BRCA1* und *BRCA2*, werden diese unter dem folgenden Abschnitt zum Wirkmechanismus der PARP-Inhibitoren näher beschrieben.

### **Wirkmechanismen**

Akeega® besteht aus dem PARP-Inhibitor Niraparib und dem Androgen-Biosynthese-Inhibitor Abirateronacetat. Abirateronacetat wird in vivo zu Abirateron umgewandelt (im Weiteren als Abirateron abgekürzt). Unabhängig von der Darreichung setzen die beiden Wirkstoffe Niraparib und Abirateron aufgrund ihrer verschiedenen Wirkmechanismen an unterschiedlichen Signalwegen der Prostatakarzinomzellen an und wirken damit komplementär. Die Wirkmechanismen der beiden Wirkstoffe werden im Folgenden separat beschrieben.

#### ***Wirkmechanismus der PARP-Inhibitoren unter Berücksichtigung von Mutationen in HRR-Genen (z. B. BRCA1/2)***

Genomische Instabilität und Mutationen gehören zu den Schlüsseleränderungen, die eine Tumorentstehung auslösen und fördern können. Diese können u. a. zur Aufrechterhaltung der Proliferationssignale, zur Fähigkeit der unbegrenzten Replikation und zur Resistenz gegenüber Zelltodsignalen führen (12).

An DNA-Molekülen treten im Verlauf des Zellzyklus immer wieder Schäden auf. Diese DNA-Schäden können bei intrazellulären Prozessen, wie z. B. durch Fehler bei der DNA-Replikation, oder durch äußere Einflüsse wie Strahlen oder chemische Noxen entstehen. Neben direkten Veränderungen der Nukleotidsequenz sind Brüche im DNA-Strang kritische Ereignisse. Hierbei kann ein einzelner Strang der DNA-Doppelhelix oder beide Stränge betroffen sein (13).

In gesunden Zellen wird die DNA-Integrität durch eine Vielzahl von DNA-Reparaturmechanismen gewährleistet und damit die fehlerfreie Replikation der DNA ermöglicht (Tabelle 2-3).

Tabelle 2-3: DNA-Reparaturmechanismen

<b>Reparatursysteme eines DNA-Einzelstrangschadens/Einzelstrangbrüchen (Single-Strand Breaks [SSB])</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Korrekturlesen durch DNA-Polymerase (Basenfehlpaarungsreparatur, Mismatch Repair [MMR])</li> <li>• Basenexzisionsreparatur (BER)</li> <li>• Nukleotidexzisionsreparatur (NER)</li> </ul>
<b>Reparatursysteme von DNA-Doppelstrangschäden/Doppelstrangbrüchen (Double-Strand Breaks [DSB])</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Homologe Rekombinationsreparatur (HRR)</li> <li>• Nicht-homologe Reparatur (Non-homologous End Joining, [NHEJ])</li> </ul>
<p>Abkürzungen: BER: Basenexzisionsreparatur, DNA: Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure), DSB: Double-Strand Breaks (Doppelstrangbruch), HRR: Homologe Rekombinationsreparatur, MMR: Mismatch Repair (Basenfehlpaarungsreparatur), NER: Nukleotidexzisionsreparatur, NHEJ: Non-homologous End Joining (Nicht-homologe Reparatur), SSB: Single-Strand Breaks (Einzelstrangbrüche)</p> <p>Quellen: (7, 13-18)</p>

PARP-Enzyme (PARP-1 und -2) sind an der Erkennung von SSB und der Basenexzisionsreparatur beteiligt. Wird ein DNA-Einzelstrangbruch durch die PARP-Enzyme erkannt, binden diese an den DNA-Bruch, werden enzymatisch aktiv und initiieren damit die Rekrutierung von anderen beteiligten DNA-Reparaturproteinen. Nach der daraus resultierenden Reparatur des Einzelstrangschadens dissoziiert der Komplex aus PARP-Protein und DNA-Reparaturproteinen von der DNA (siehe Abbildung 2-1) (19, 20).

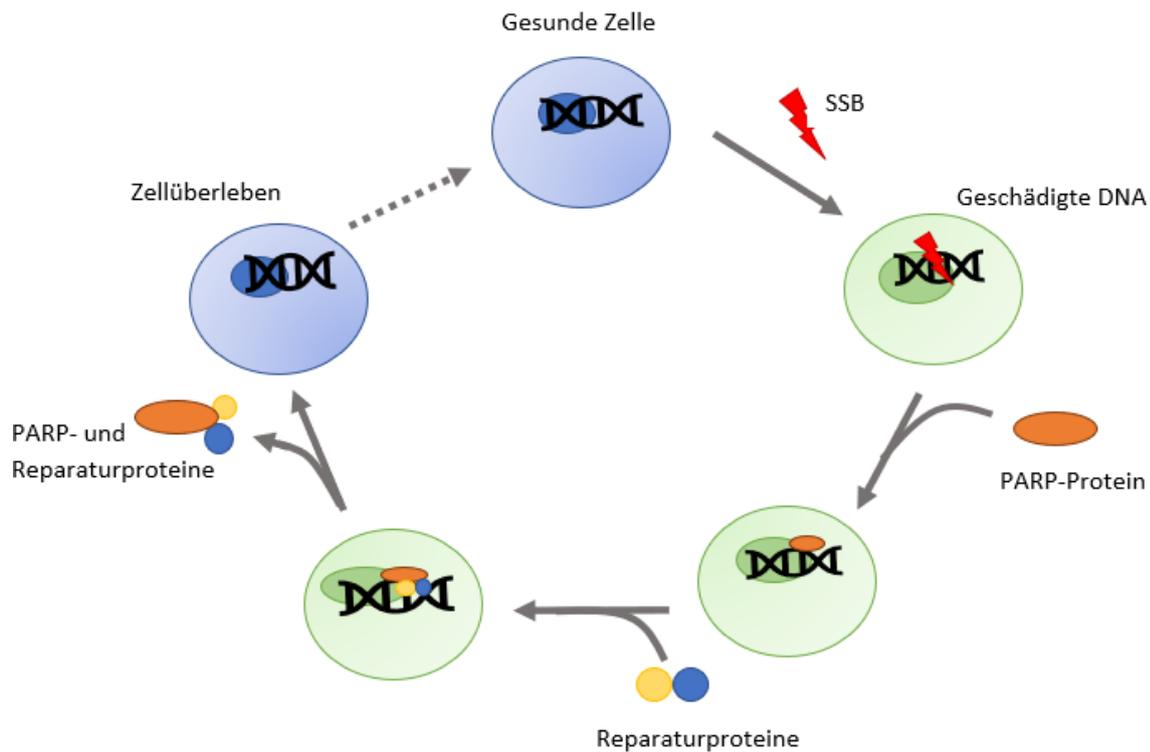


Abbildung 2-1: Bindung des PARP-Reparaturkomplexes an die geschädigte DNA und Dissoziation. Modifiziert nach Dziadkowiec et al. 2016 (19).

Abkürzungen: SSB: Single-Strand Breaks (Einzelstrangbruch), DNA: Desoxyribonukleinsäure, PARP: Poly(Adenosinphosphat-Ribose)-Polymerase.

PARP-Inhibitoren hemmen die enzymatische Aktivität von PARP-1 und PARP-2 und verhindern ferner die Dissoziation des PARP-Moleküls von der DNA (sog. „PARP trapping“). Durch die Inhibition von PARP blockieren diese Wirkstoffe somit die DNA-Reparatur. Treffen nun bei sich teilenden Zellen die Replikationsgabeln auf den blockierten PARP-DNA-Komplex, führt dies zu Doppelstrangbrüchen (Double-Strand Breaks [DSB]). Diese hochgradig zytotoxischen DNA-Doppelstrangbrüche können in gesunden Zellen durch geeignete Reparaturmechanismen, wie die homologe Rekombination, repariert werden (7, 21, 22) (siehe Abbildung 2-2).

In Tumorzellen, die somatische oder Keimbahn-Mutationen in Genen der homologen Rekombinationsreparatur (HRR), wie z. B. *BRCA1* und *BRCA2*, aufweisen, kommt es jedoch zu einem Verlust der homologen Rekombination (homologe Rekombinationsdefizienz [HRD]) und DSB können nicht mehr suffizient repariert werden (23) (siehe Abbildung 2-2).

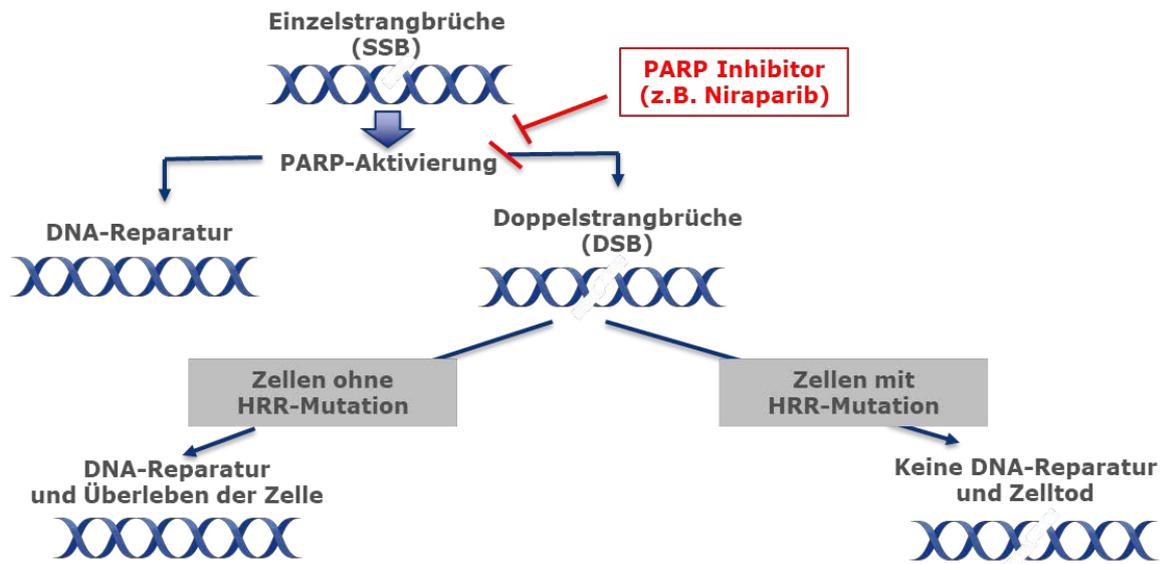


Abbildung 2-2: Mechanismus der PARP-Inhibition in einer Zelle mit/ohne HRR-Mutation. Eigene Darstellung in Anlehnung an Sonnenblick et al. 2015 (23).

Abkürzungen: SSB: Einzelstrangbruch, PARP: Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase, DNA: Desoxyribonukleinsäure, DSB: Doppelstrangbruch, HRR: homologe Rekombinationsreparatur

Somatische Mutationen können dabei sporadisch in verschiedenen Organen oder Geweben auftreten; Keimbahnmutationen hingegen sind bereits in der befruchteten Eizelle und später in jeder Zelle des Organismus, die Erbinformation enthält, nachweisbar (10, 24). In einer kompetenten Zelle sind verschiedene HRR-Gene, wie z. B. *BRCA1* und *BRCA2*, an der Reparatur von DSB beteiligt (7, 25, 26).

Eine Störung der Basenexzisionsreparatur durch PARP-Inhibition bzw. ein Defekt der HRR durch Mutationen in HRR-relevanten Genen (z. B. *BRCA1/2*) kann somit durch den jeweils anderen, funktionsfähigen Reparaturmechanismus kompensiert werden. Die Kombination aus PARP-Inhibition und einem Defekt der HRR führen jedoch über die zunehmende genetische Instabilität zum Zelltod (Synthetische Letalität) (27).

### ***Niraparib als Inhibitor von PARP***

Niraparib, ein oral verfügbarer, hochselektiver potenter PARP-Inhibitor beider DNA-Reparaturpolymerasen PARP-1 und PARP-2 (28), nutzt durch Inhibition von PARP gezielt die defekte homologe Rekombination von Krebszellen mit Keimbahn- und/oder somatischen Mutationen der HRR-Gene (z. B. *BRCA1* und *BRCA2*) aus und leitet deren Zelltod durch Apoptose ein (29).

Ist es durch die Wirkung von Niraparib in Krebszellen mit z. B. *BRCA1/2*-Mutation zur Entstehung von DNA-Doppelstrangbrüchen gekommen, führt dies zu einer erhöhten genomischen Instabilität. Bedingt durch die erhöhte Replikationsrate von Krebszellen im Vergleich zu normalen Zellen kommt es zu einer schnellen Akkumulation zusätzlicher DNA-Schäden in Form von DSB. Nach mehreren Replikationsrunden wird die genomische

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Instabilität so groß, dass diese zur Apoptose und Zelltod der Tumorzellen führt (Synthetische Letalität, siehe Abbildung 2-2) (30).

**Wirkmechanismus von Abirateron**

Abirateron ist ein oral verfügbarer, steroidal Androgen-Biosynthese-Inhibitor und hemmt selektiv das Enzym  $17\alpha$ -Hydroxylase/C $17,20$ -lyase (CYP17), welches in den Hoden, der Nebennierenrinde und in den Prostatakarzinomzellen selbst exprimiert wird (31, 32). CYP17 katalysiert die Umwandlung von Pregnenolon bzw. Progesteron in die Testosteron-Vorläufer Dehydroepiandrosteron (DHEA) bzw. Androstendion durch  $17\alpha$ -Hydroxylierung und Spaltung der C $17,20$ -Bindung. Somit führt die Hemmung des CYP17 zu einer breiteren und tieferen Inhibierung der Androgendeprivation als eine konventionelle Hormontherapie mit Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Agonisten/Antagonisten (siehe Abbildung 2-3) (33).

Unter einer Behandlung mit Abirateron kommt es durch CYP17-Inhibition auch zu einer verringerten Produktion von Glukokortikoiden in der Nebennierenrinde und konsekutiv zu einem Mineralokortikoid-Überschuss. Diesem wird durch die zusätzliche Gabe von niedrig dosiertem Prednison oder Prednisolon entgegengewirkt (31, 34-36).

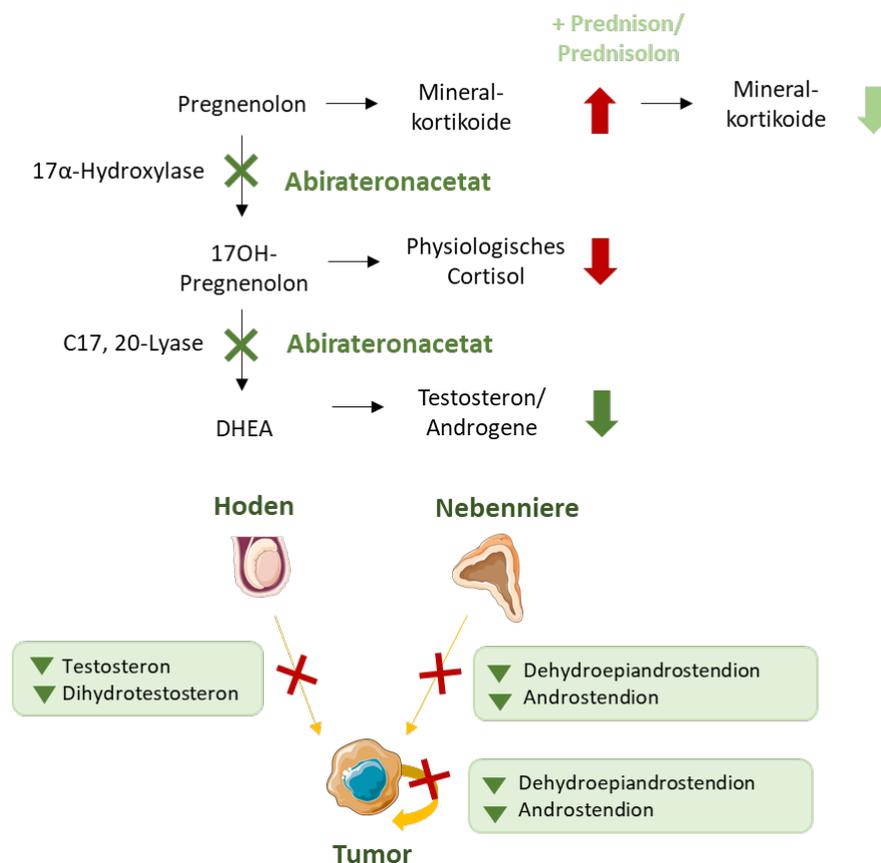


Abbildung 2-3: Abirateron hemmt die Androgenbiosynthese im Hoden, der Nebennierenrinde und in den Prostatakarzinom-Zellen (modifiziert nach Cheng et al. 2009 (37)).

Abkürzungen: CYP17:  $17\alpha$ -Hydroxylase/C $17,20$ -lyase, DHEA: Dehydroepiandrosteron.

***Kombination von Niraparib mit Abirateron plus Prednison oder Prednisolon (Niraparib/AAP)***

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 (38-40) und ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon in der Versorgung als zentrale Therapieoption seit Jahren in dem vorliegenden Anwendungsgebiet etabliert (siehe hierzu Modul 3.1.2).

Niraparib (wie auch andere PARP-Inhibitoren) wurden sowohl in klinischen Studien als auch in präklinischen Modellen mit Schädigungen in verschiedenen HRR-Genen (u. a. *BRCA1*, *BRCA2*) untersucht. Es wurde festgestellt, dass diese Mutationen Tumortypen verschiedener Histologien, einschließlich des Prostatakarzinoms, für eine PARP-Inhibition sensibilisieren können (41-51).

**Tumormodelle/Präklinische Modelle**

In einem Carcinoma of the Prostate (LuCaP) Prostata-Tumor Xenograft-Modell mit *BRCA2*-Mutation zeigte die Kombination Niraparib/Abirateron eine stärkere Reduktion des Tumorwachstums als Niraparib allein (52).

Präklinische Modelle zeigten, dass PARP-Enzyme neben ihrer Rolle bei der DNA-Reparatur auch eine Wirkung auf die AR-Aktivität haben, und zwar als starker Modulator sowohl der AR-Funktion als auch dessen Reaktion auf DNA-Schäden (38). Daten aus primären ex vivo-Kulturen eines menschlichen Prostata-Tumors zeigen eine signifikante Anti-Tumorreaktion auf die PARP-Inhibition, die mit einer verminderten AR-Aktivität korrelieren (38). In der androgen-sensitiven humanen Prostatakarzinomzelllinie Lymph Node Carcinoma of the Prostate (LNCaP) zeigte sich, dass der AR die Transkription von Genen reguliert, die an der DNA-Reparatur nach Androgenbehandlung beteiligt sind (53).

**Klinische Praxis/klinisches Setting**

In der klinischen Praxis haben Daten die Wirksamkeit der Kombination von einem PARP-Inhibitor und einer AR-gerichteten Therapie in Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom belegt (54). Jedoch war zum Zeitpunkt der Studie noch nicht bekannt, dass die Patienten mit Mutationen in relevanten HRR-Genen (z. B. *BRCA1/2*) am sensitivsten auf die Behandlung ansprechen. Ergebnisse einer Phase-II-Studie zur Wirksamkeit von PARP-Inhibition in Kombination mit Abirateron bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom zeigten ein verbessertes radiografisch progressionsfreies Überleben (rPFS) im Vergleich zu Patienten, welche nur mit Abirateron behandelt wurden (54). Weitere klinische Daten weisen darauf hin, dass die Kombination eines PARP-Inhibitors mit einer AR-gerichteten Therapie bei Patienten mit HRR-Mutationen einen zusätzlichen klinischen Wirksamkeitsvorteil bieten kann (54, 55).

In der offenen Phase-Ib-Studie BEDIVERE wurde die Sicherheit und die Dosierung von 200 mg oder 300 mg Niraparib in Kombination mit Abirateron mit 1.000 mg plus 10 mg

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

Prednison bei vorbehandelten Patienten mit mCRPC untersucht. Basierend auf diesen Daten wurde die tägliche Dosierung von 200 mg für Niraparib mit 1.000 mg Abirateron plus 10 mg Prednison für die pivotale Phase-III-Studie MAGNITUDE zur Behandlung von Patienten in der Erstlinientherapie im mCRPC etabliert, da diese auf keine Arzneimittel-Wechselwirkungen, keine dosislimitierende Toxizität und ein insgesamt tolerierbares Sicherheitsprofil zeigte.

Niraparib/Abirateron kann somit zielgerichtet das Wachstum von Tumorzellen mit einer HRD verhindern. Der Wirkmechanismus von Niraparib/AAP entspricht dem der freien Kombination. Die Bioverfügbarkeit und -äquivalenz der fixen Kombination mit der freien Kombination aus Niraparib und Abirateron wurde durch die Studie 67652000PCR1001 (56) belegt und führte unter Berücksichtigung der Evidenz aus der pivotalen Studie MAGNITUDE am 19. April 2023 zur Zulassung des Kombinationspräparates in dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet (Studiendetails und Ergebnisse der Studie MAGNITUDE siehe Modul 4). Niraparib/AAP bietet Vorteile für Patienten, da die Tablettenlast von vier auf zwei Tabletten pro Tag für Niraparib/Abirateron (ohne Prednison oder Prednisolon) reduziert wird.

Mit der Zulassung von Niraparib/AAP (Akeega®) 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. 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. 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.

## **2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**

### **2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“)*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

[Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Akeega <sup>®</sup> wird angewendet mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.	nein	20. April 2023	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“ b: Mit dem „Notification Date“ gilt die Zulassung als erteilt. Janssen-Cilag GmbH hat die Lizenzierungsrechte an der Entwicklung und Vermarktung von Niraparib im Prostatakarzinom weltweit (außer in Japan). Abkürzungen: BRCA1/2: BREast CANcer Gene 1/2, inkl.: inklusive, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen wurden Zulassungsdokumenten von Niraparib/AAP entnommen (56, 57).

## 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 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.

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

*Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Nicht zutreffend.

### **2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2**

*Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben zu den Informationen aus Abschnitt 2.1 und Abschnitt 2.2 stammen aus der Fachinformation von Niraparib/Abirateronacetat (Stand: April 2023) (58), der EU-Zulassung (EU/1/23/1722/001 und EU/1/23/1722/002) zugrunde liegenden Dokumenten der Janssen-Cilag GmbH und öffentlich zugänglichen Quellen, wie Leitlinien und weiterführender Sekundärliteratur. Die Pharmazentralnummer(n) wurden Janssen-Cilag GmbH zugeteilt. Die Informationen zu Monotherapie Niraparib wurden aus der Fachinformation (Stand: Mai 2023) (59) entnommen.

### **2.4 Referenzliste für Modul 2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten 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. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, et al. *Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group.* J Clin Oncol. 2008;26(7):1148-1159.
2. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco FJ, Jr., Lilja H, et al. *Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition.* J Clin Oncol. 2006;24(24):3973-3978.
3. Lu NZ, Wardell SE, Burnstein KL, Defranco D, Fuller PJ, Giguere V, et al. *International Union of Pharmacology. LXV. The pharmacology and classification of the nuclear receptor superfamily: glucocorticoid, mineralocorticoid, progesterone, and androgen receptors.* Pharmacol Rev. 2006;58(4):782-797.
4. 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.
5. Estebanez-Perpina 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.
6. 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. 2017:1-26.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

7. 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.
8. 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.
9. Dhawan M, Ryan CJ, Ashworth A. *DNA Repair Deficiency Is Common in Advanced Prostate Cancer: New Therapeutic Opportunities*. Oncologist. 2016;21(8):940-945.
10. Merseburger AS, Waldron N, Ribal MJ, Heidenreich A, Perner S, Fizazi K, et al. *Genomic Testing in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: A Pragmatic Guide for Clinicians*. Eur Urol. 2021;79(4):519-529.
11. 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.
12. Hanahan D, Weinberg RA. *Hallmarks of cancer: the next generation*. Cell. 2011;144(5):646-674.
13. Bartram CR. *Genetische Grundlagen der Kanzerogenese*. In: Hiddemann W, Bartram CR, editors. Die Onkologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010. p. 67-127.
14. Giglia-Mari G, Zotter A, Vermeulen W. *DNA damage response*. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2011;3(1):a000745.
15. Chatterjee N, Walker GC. *Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis*. Environ Mol Mutagen. 2017;58(5):235-263.
16. Karanika S, Karantanos T, Li L, Corn PG, Thompson TC. *DNA damage response and prostate cancer: defects, regulation and therapeutic implications*. Oncogene. 2015;34(22):2815-2822.
17. Jasin M, Rothstein R. *Repair of strand breaks by homologous recombination*. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2013;5(11):a012740.
18. Radhakrishnan SK, Jette N, Lees-Miller SP. *Non-homologous end joining: emerging themes and unanswered questions*. DNA Repair (Amst). 2014;17:2-8.
19. Dziadkowiec KN, Gasiorska E, Nowak-Markwitz E, Jankowska A. *PARP inhibitors: review of mechanisms of action and BRCA1/2 mutation targeting*. Prz Menopauzalny. 2016;15(4):215-219.
20. Brown JS, Kaye SB, Yap TA. *PARP inhibitors: the race is on*. Br J Cancer. 2016;114(7):713-715.
21. Yap TA, Plummer R, Azad NS, Helleday T. *The DNA Damaging Revolution: PARP Inhibitors and Beyond*. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2019;39:185-195.
22. Rose M, Burgess JT, O'Byrne K, Richard DJ, Bolderson E. *PARP Inhibitors: Clinical Relevance, Mechanisms of Action and Tumor Resistance*. Front Cell Dev Biol. 2020;8:564601.
23. Sonnenblick A, de Azambuja E, Azim HA, Jr., Piccart M. *An update on PARP inhibitors--moving to the adjuvant setting*. Nat Rev Clin Oncol. 2015;12(1):27-41.
24. Rahner N, Steinke V. *Hereditary cancer syndromes*. Dtsch Arztebl Int. 2008;105(41):706-714.
25. Marchetti A, Rosellini M, Nuvola G, Tassinari E, Mollica V, Rizzo A, et al. *PARP Inhibitors and Radiometabolic Approaches in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: What's Now, What's New, and What's Coming?* Cancers (Basel). 2022;14(4).
26. Giudice E, Gentile M, Salutarì V, Ricci C, Musacchio L, Carbone MV, et al. *PARP Inhibitors Resistance: Mechanisms and Perspectives*. Cancers (Basel). 2022;14(6).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

27. 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.
28. Jones P, Altamura S, Boueres J, Ferrigno F, Fonsi M, Giomini C, et al. *Discovery of 2-[4-[(3S)-piperidin-3-yl]phenyl]-2H-indazole-7-carboxamide (MK-4827): a novel oral poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) inhibitor efficacious in BRCA-1 and -2 mutant tumors*. J Med Chem. 2009;52(22):7170-7185.
29. 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).
30. Guha M. *PARP inhibitors stumble in breast cancer*. Nat Biotechnol. 2011;29(5):373-374.
31. O'Donnell A, Judson I, Dowsett M, Raynaud F, Dearnaley D, Mason M, et al. *Hormonal impact of the 17alpha-hydroxylase/C(17,20)-lyase inhibitor abiraterone acetate (CB7630) in patients with prostate cancer*. Br J Cancer. 2004;90(12):2317-2325.
32. Locke JA, Guns ES, Lubik AA, Adomat HH, Hendy SC, Wood CA, et al. *Androgen levels increase by intratumoral de novo steroidogenesis during progression of castration-resistant prostate cancer*. Cancer Res. 2008;68(15):6407-6415.
33. Cho E, Mostaghel EA, Russell KJ, Liao JJ, Konodi MA, Kurland BF, et al. *External beam radiation therapy and abiraterone in men with localized prostate cancer: safety and effect on tissue androgens*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;92(2):236-243.
34. Barrie SE, Potter GA, Goddard PM, Haynes BP, Dowsett M, Jarman M. *Pharmacology of novel steroidal inhibitors of cytochrome P450(17) alpha (17 alpha-hydroxylase/C17-20 lyase)*. J Steroid Biochem Mol Biol. 1994;50(5-6):267-273.
35. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. *Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer*. N Engl J Med. 2011;364(21):1995-2005.
36. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, Hess DL, Kalhorn TF, Higano CS, et al. *Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth*. Cancer Res. 2008;68(11):4447-4454.
37. Chen Y, Clegg NJ, Scher HI. *Anti-androgens and androgen-depleting therapies in prostate cancer: new agents for an established target*. Lancet Oncol. 2009;10(10):981-991.
38. 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.
39. 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.
40. 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).
41. 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.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

42. 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.
43. Hodgson DR, Dougherty BA, Lai Z, Fielding A, Grinsted L, Spencer S, et al. *Candidate biomarkers of PARP inhibitor sensitivity in ovarian cancer beyond the BRCA genes*. Br J Cancer. 2018;119(11):1401-1409.
44. 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.
45. de Bono J, Ramanathan RK, Mina L, Chugh R, Glaspy J, Rafii S, et al. *Phase I, Dose-Escalation, Two-Part Trial of the PARP Inhibitor Talazoparib in Patients with Advanced Germline BRCA1/2 Mutations and Selected Sporadic Cancers*. Cancer Discov. 2017;7(6):620-629.
46. Buisson R, Dion-Cote AM, Coulombe Y, Launay H, Cai H, Stasiak AZ, et al. *Cooperation of breast cancer proteins PALB2 and piccolo BRCA2 in stimulating homologous recombination*. Nat Struct Mol Biol. 2010;17(10):1247-1254.
47. Smith MA, Hampton OA, Reynolds CP, Kang MH, Maris JM, Gorlick R, et al. *Initial testing (stage 1) of the PARP inhibitor BMN 673 by the pediatric preclinical testing program: PALB2 mutation predicts exceptional in vivo response to BMN 673*. Pediatr Blood Cancer. 2015;62(1):91-98.
48. Johnson SF, Cruz C, Greifenberg AK, Dust S, Stover DG, Chi D, et al. *CDK12 Inhibition Reverses De Novo and Acquired PARP Inhibitor Resistance in BRCA Wild-Type and Mutated Models of Triple-Negative Breast Cancer*. Cell Rep. 2016;17(9):2367-2381.
49. Joshi PM, Sutor SL, Huntoon CJ, Karnitz LM. *Ovarian cancer-associated mutations disable catalytic activity of CDK12, a kinase that promotes homologous recombination repair and resistance to cisplatin and poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors*. J Biol Chem. 2014;289(13):9247-9253.
50. Brenner JC, Feng FY, Han S, Patel S, Goyal SV, Bou-Maroun LM, et al. *PARP-1 inhibition as a targeted strategy to treat Ewing's sarcoma*. Cancer Res. 2012;72(7):1608-1613.
51. Bajrami I, Frankum JR, Konde A, Miller RE, Rehman FL, Brough R, et al. *Genome-wide profiling of genetic synthetic lethality identifies CDK12 as a novel determinant of PARP1/2 inhibitor sensitivity*. Cancer Res. 2014;74(1):287-297.
52. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Overview. Niraparib/Abiraterone Acetate Fixed-Dose Combination Tablet Plus Prednisone for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer With Homologous Recombination Repair Gene Alterations. CJNJ-67652000 (niraparib/abiraterone acetate fixed-dose combination tablet) plus prednisone*. 2022.
53. Polkinghorn WR, Parker JS, Lee MX, Kass EM, Spratt DE, Iaquina PJ, et al. *Androgen receptor signaling regulates DNA repair in prostate cancers*. Cancer Discov. 2013;3(11):1245-1253.
54. Clarke N, Wiechno P, Alekseev B, Sala N, Jones R, Kocak I, et al. *Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial*. The Lancet Oncology. 2018;19(7):975-986.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

55. Hussain M, Daignault-Newton S, Twardowski PW, Albany C, Stein MN, Kunju LP, et al. *Targeting Androgen Receptor and DNA Repair in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Results From NCI 9012*. J Clin Oncol. 2018;36(10):991-999.
56. Europäische Kommission. *DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 19.4.2023 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel "AKEEGA - Niraparib / Abirateronacetat" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates*. 2023.
57. Europäische Kommission. *Verzeichnis der Beschlüsse der Europäischen Union über die Zulassung von Arzneimitteln vom 1. April 2023 bis 30. April 2023*. 2023.
58. 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).
59. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. *Fachinformation Zejula 100 mg Hartkapseln*. Stand: Mai 2023. 2023.